THESIS. AMSTERDAM.
1928.

PRINS...

LANE

MEDICAL LIBRARY

Gift of
Mr. William Wreden

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

EXPERIMENTEELE OOG-TUBERCULOSE EN DE BEHANDELING MET SANOCRYSINE

DOOR

C. WINKLER PRINS, JR.

1928

BIJ C. A. J. VAN DISHOECK TE BUSSUM

EXPERIMENTEELE OOGTUBERCULOSE EN DE BEHANDELING MET SANOCRYSINE

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/experimenteeleoo0000unse

STELLINGEN.

I Bij stoornis in de resorbtie der, in vet oplosbare, vitaminen geve men inwrijvingen van levertraan in de huid.

II In ieder groot ziekenhuis behooren voor bloedtransfusie steeds eenige gevers van de vereischte bloedgroepen bereikbaar te zijn.

III Het extractum filicis maris is een gevaarlijk middel, dat gemist kan worden.

IV Echtscheiding op grond van krankzinnigheid behoort door de wet te worden toegestaan.

V Er moet een scherp onderscheid gemaakt worden tusschen de pyknolepsie van Friedmann en de narcolepsie van Gélineau.

VI In tegenstelling met de meening van v. Eden voert chronisch glaucoom bij tijdige behandeling gewoonlijk niet tot blijvende invaliditeit, zoodat behandeling voor rekening van den Raad van Arbeid behoort te worden toegestaan.

VII Als oorzaak van steriliteit komt voor het ontbreken van een, cervix-mucus oplossende, stof in het semen.

VIII Voor het onderzoek van zwak virulente tuberkelbacillen is enting in de voorste oogkamer van konijn of cavia gewenscht.

IX Wanneer bij ernstige gevallen van oogtuberculose de gewone behandelingsmethoden geen verbetering geven, mag, bij samenwerking van internist en ophthalmoloog, intraveneuze sanocrysine-behandeling worden beproefd.

EXPERIMENTEELE OOGTUBERCULOSE EN DE BEHANDELING MET SANOCRYSINE

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS DR. H. BURGER, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP DONDERDAG 23 FEBRUARI 1928 DES NAMIDDAGS TE $4^1/_2$ UUR

DOOR

CORNELIS WINKLER PRINS, JR.
GEBOREN TE 'S-GRAVENHAGE

1928
BIJ C. A. J. VAN DISHOECK TE BUSSUM

AAN MIJNE OUDERS
EN AAN MIJNE VROUW

De beëindiging van dit proefschrift biedt mij de gewenschte gelegenheid U, Hoogleeraren, oud-Hoogleeraren en Docenten der medische en philosophische faculteiten te Leiden mijn dank te brengen voor het van U genoten onderwijs en voor het vele dat Gij tot mijn ontwikkeling hebt bijgedragen. In het bijzonder ook U, Hooggeleerde Storm van Leeuwen, voor den aangenamen en leerrijken tijd in Uw laboratorium doorgebracht.

U echter, Hooggeleerde Zeeman, hooggeachte Promotor, ben ik den meesten dank verschuldigd. Het voorrecht, dat ik gedurende de jaren van mijn assistentschap in Uw kliniek dagelijks van Uw breede kennis en diep inzicht mocht profiteeren, dat ik bij het bewerken van dit proefschrift steeds Uw warme belangstelling en daadwerkelijke medewerking mocht ondervinden, acht ik nog niet zoo belangrijk als de kennismaking met Uw hooggeschatte persoonlijkheid zelve, die mij als voorbeeld steeds voor oogen zal blijven.

Ook U, Hooggeleerde Hijmans van den Bergh, dank ik voor den leerrijken tijd gedurende welken ik in Uw kliniek werkzaam mocht zijn.

Dat ook Gij, hooggewaardeerde Korteweg, Uw groote wetenschappelijke gaven hebt willen dienstbaar maken aan dit onderzoek, vervult mij met groote erkentelijkheid.

Voor den belangrijken steun, dien ik van vele zijden bij het bewerken van dit proefschrift ondervond, betuig ik mijn oprechten dank. Ook den Heer H. Nieuwenhuis ben ik zeer verplicht voor zijn toewijding bij het vervaardigen der gekleurde platen en den Heer C. A. J. van Dishoeck voor zijn bijzondere zorg aan de uitgave van dit proefschrift besteed.

„Nous nous trouvons en face du plus grand fléau de l'espèce humaine, et nous serions coupables de négliger le moindre indice susceptible de nous mettre sur la voie des moyens propres à en atténuer les redoutables effets."

Villemin, 1868. Études sur la tuberculose, p. 630.

Inleiding.

Doel van het onderzoek was de bestudeering van den invloed van nocrysine op het beloop van experimenteele tuberculose van t oog.

Voor het aantoonen van eenigen invloed van een medicament het beloop van een dergelijke chronische en wisselvallige ziekte s de tuberculose is het noodig over een reeks gevallen te kunnen schikken met een zeker normaal beloop; gevallen dus, die onderg vergelijkbaar zijn en waarvan men een aantal kan behandelen n uit mogelijke verschilpunten van deze met de onbehandelde vallen gevolgtrekkingen te kunnen maken.

Het eerste hoofdstuk zal dus behandelen de methoden tot het rkrijgen van een reeks vergelijkbare gevallen van experimenteele gtuberculose. Het tweede hoofdstuk zal bespreken den invloed n plaatselijke of algemeene behandeling met sanocrysine, terwijl het derde hoofdstuk de goudafzetting zal worden beschreven, e in de organen en ook in het oog werd waargenomen en histogisch werd onderzocht. Tot slot zal dan nog in het kort iets meegedeeld worden over een eigenaardige pigmentverschuiving, die eenige hoornvliezen werd waargenomen.

HOOFDSTUK I.

Experimenteele oogtuberculose bij konijnen.

A. Over de waarde van dierproeven.

Den 2den Mei 1924 bij gelegenheid van de rectoraatsoverdracht an de Universiteit van Tübingen hield de nieuwe rector Prof. Dr. Wolfgang Stock in de feestzaal van de nieuwe aula een rede getiteld: „Experimentelles Arbeiten auf dem Gebiet der Augentuberkulose". Reeds meer dan twintig jaar had hij over dit onderwerp gewerkt n in het overzicht van zijn arbeid zei hij aan het slot van zijn voor- racht: „Bis jetzt haben wir in dieser Versuchsanordnung nur eine Möglichkeit geschaffen, die es uns erlaubt, mit einwandsfreiem Vergleichsmaterial die therapeutischen Masznahmen auf ihre Wirk- amkeit zu prüfen. Diese Möglichkeit in den nächsten Jahren, soweit s unsere Kräfte und unsere Zeit gestattet, auszunützen, wird unser iel sein." Hieruit moge blijken hoe groote voorbereiding, hoeveel rbeid er noodig is, voor men de dierproeven kon verrichten met en nauwkeurigheid en een zekerheid, zooals men, met Stock, noodig noet achten voor een streng wetenschappelijk onderzoek naar de erking van een medicament op de experimenteele oogtuberculose. Over de beteekenis van een dergelijk onderzoek op proefdieren ordt verschillend geoordeeld. Zoo waarschuwen velen ervoor de sultaten verkregen bij het dier-experiment zonder meer op de liniek van toepassing te achten wegens de diepgaande principieele erschillen tusschen deze beide. Speciaal ook bij de tuberculose en ok waar het negative resultaten van dierproeven geldt. Zoo zegt

Uhlenhuth [1]) in een historisch overzicht over de experimen grondslagen der tuberculine-behandeling, dat wanneer men ui tend op grond van dierproeven de tuberculine-behandeling zou v beoordeelen, het slecht met den grondslag dezer behandeling gesteld zijn, want van een beschuttende of genezende werking het tuberculine is bij caviae, konijnen en ook bij het rund in algemeen niets zekers te bemerken. Daartegenover stelt hij de stige resultaten bij den mensch.

Anderzijds kan men, evenals Stock, den eisch stellen, da werking van nieuwe geneesmiddelen of geneesmethoden „vor Uebergabe an die Allgemeinheit im Experiment zweifelfrei gelegt wird", of ook met Bürgers [2]) van meening zijn dat de s bij dieren, zij het dan ook met eenige reserve, toch wel aanwijzigi geeft, die bij de behandeling van den mensch van dienst ku zijn „denn ein Mittel, das angeblich beim Menschen Vorzügl leisten soll, musz auch im Meerschweinversuch irgend eine Wir ausüben."

Voorwaarde blijft echter, dat de dierproeven een strenge w schappelijke kritiek kunnen doorstaan, hetgeen van de in de litera meegedeelde proeven dikwijls niet het geval is. Als voorbeeld van zou ik het onderzoek van D. Gourfein over den invloed bismuth-zouten op experimenteele oogtuberculose willen noe zooals het is meegedeeld in de Rev. gén. d'ophtalmologie, Bd. 39, Nr. 1, pag. 5 en waaruit m. i. geen enkele conclusie worden getrokken.

Aan de mededeeling van mijn proeven moge een kort over over de vroegere onderzoekingen op het gebied der experimen oogtuberculose voorafgaan.

---

[1]) Uhlenhuth, Paul. Die experimentellen Grundlagen der spezif Tuberkulose-therapie. Med. Klinik. 1921, Jg. 17, Nr. 24, S. 710 u. N S. 739.

[2]) Bürgers, Th. J. Die experimentellen Grundlagen moderner Tuberk therapie. Beitr. 2. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 53, H. 1, S. 69, 1922.

B. Vroegere onderzoekingen over experimenteele oogtuberculose.

De ontdekking in 1865 door Villemin [1]), dat menschelijke tuberculose op dieren is over te brengen, werd gevolgd door de periode der klassieke experimenten over tuberculose, waarin men ook reeds vele waarnemingen over oogtuberculose bij proefdieren vindt vermeld (Cohnheim en Salomonsen 1877, Hänsell 1879, Deutschman 1879, Baumgarten 1880, Costa—Pruneda 1880, Fuchs 1880, enz. [2]). Al deze entingen werden verricht met uit de kliniek verkregen tuberculeus materiaal, tot in 1882 Koch [3]) den tuberkelbacil ontdekte. Er volgde toen een tijdperk, waarin men hoofdzakelijk cultures van tuberkelbacillen voor de infectie gebruikte. Vooral voor experimenten over de werking van het tuberculine, dat in den winter van 1890—1891 door Koch werd bereid, verrichtten vele onderzoekers entingen op konijnenoogen.

In 1892 wees Sattler [4]) daarbij reeds op de moeilijkheid, dat van de in de voorste oogkamer gebrachte tuberkelbacillen-emulsie dikwijls met het kamerwater weer een deel uit de gemaakte wond afvloeit en Schieck [5]), die in 1900 bij een verslag van zijn eigen uitvoerige onderzoekingen ook een beschouwing gaf over de vroeger door anderen over dit onderwerp genomen proeven, wijst nog eens met nadruk op de onmogelijkheid van exacte doseering der in de voorste oogkamer gebrachte tuberkelbacillen. Hij gebruikte voor de infectie een, in physiologische zout-oplossing fijngewreven reincultuur van vrij sterk virulente menschelijke tuberkelbacillen. Hij

---

[1]) Villemin. Voordracht in de Académie de Médecine te Parijs, 5 Dec. 1865. Villemin, Études sur la tuberculose, Paris, 1868.

[2]) Men zie het overzicht in Graefe-Saemisch, Handbuch der Augenheilkunde.

[3]) Koch, R. Berliner Klinische Wochenschrift, 1882.
Die Ätiologie der Tuberculose. Mitt. a. d. kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 2, 1884.

[4]) H. Sattler. Ueber die Wirkung des Tuberkulins auf die experim. Iristuberkulose beim Kaninchen. Deutsch. Med. Woch. No. 1 en 2, 1892.

[5]) F. Schieck. Klin. und exper. Studien über die Wirkung des Tuberkulins auf die Iristuberkulose. Arch. f. Ophthalmologie, Bd. 50, pag. 247, 1900.

noemt verder eenige verschilpunten tusschen de menschelijke
tuberculose (knobbeltjes midden in het irisweefsel, zeer gering aa
tuberkelbacillen) en de experimenteele oogtuberculose (hoo
tuberkelbacillen aan de irisvoorvlakte) [1]) en zoekt hierin de ver
ring van de gunstige ervaring met tuberculine in de kliniek te
de zooveel minder gunstige resultaten bij het dier-experiment.

Terwijl men vroeger slechts één vorm van oogtuberculose ke
nl. den snel destrueerenden verkazenden vorm, waarbij men, zoo
de diagnose gesteld was, tot enucleatie overging, had men langzar
hand ook minder ernstige vormen van oogtuberculose leeren k
nen, (Haab [2]), zoodat in 1891 Leber kon spreken van „abgeschwä
Tuberkulose" [3]). Op grond van klinische waarnemingen uitte daa
v. Michel [4]) de meening dat een nog veel grooter deel der geva
van chronische oogontsteking op tuberculose zou berusten. W
men aldus de frequentie der tuberculeuze oogaandoeningen zoo
zag toenemen vond men aanleiding de experimenteele oogtubercu
nog eens grondig te bestudeeren. Reeds in 1898 had F. Lagran
door inspuiting van tuberkelbacillen in de art. carotis van het ko
uvea-tuberculose verkregen en in 1902 begon Stock [6]) een re

---

[1]) Over dit onderwerp leze men ook de uitvoerige beschouwing van H
Lagrange in de Arch. d'opthalm. Tome 41, No. 2, p. 80, 1924. La superinfe
tuberculeuse expérimentale du tractus uvéal.

[2]) O. Haab. Die Tuberkulose des Auges. Arch. f. Ophth. 1879, Bd. 2
p. 163.

[3]) Leber. Über abgeschwächte Tuberkulose des Auges. Bericht über
21. Vers. d. ophth. Ges. zu Heidelberg, 1891, S. 44.

[4]) Michel. Lehrbuch. S. 318.

v. Michel. Zur Kenntnis der Ursachen einer primären Iritis auf Grund
statistischen Zusammenstellung. Münch. med. Wochenschr. 1900, No. 2

v. Michel. Diskussion zu Krückmann: Über Iridocyclitis syphilitica. Ophth
Gesellschaft, Heidelberg, 1902, S. 132.

[5]) Felix Lagrange. Soc. franç. d'ophtalm. 1898, pag. 89.

[6]) W. Stock. Experim. Unters. über Lokalisation endogener Schädlichke
besonders infektiöser Natur im Auge, u. s. w. Versuche mit Tuberkulose.
Monatsbl. f. Augenheilk. 41, 1, 1903, p. 228.

W. Stock. Path. anat. Unters. über experim. endogene Tuberkulose

proefnemingen, waarbij hij konijnen intraveneus tuberkelbacillen inspoot om de daarbij verkregen oogaandoeningen te vergelijken met de bekende klinische ziektebeelden. Hij injicieerde steeds in een oorvene, 1 c.c. van een emulsie, die hij verkreeg door met een oese van een cultuur — eenmaal van menschelijke, later van bovine tuberbacillen — wat af te krabben, dit te schudden in een buisje met bouillon en het mengsel in een porceleinen mortier korten tijd te wrijven tot geen grovere brokken meer zichtbaar waren.

Hij nam zeer vele ontstekingsverschijnselen waar aan de oogen der konijnen, vooral in de uvea, en het geheel gaf een zeer bont beeld van de verschillende vormen, waarin de haematogene oogtuberculose zich kan voordoen.

Daels [1]) echter meent, dat de door Stock als: „abgeschwächte Uvealtuberkulose" beschreven bleeke plekken in de chorioidea, die 10—16 dagen na de infectie optraden, niet als verschijnselen van tuberculose mogen worden opgevat, daar zij niet de typische kenmerken van tuberkels vertoonden, zooals men die zelfs bij inspuiting van gedoode tuberkelbacillen nog verkrijgt.

Eenige malen exstirpeerde Stock van een ziek konijn een stukje iris met een knobbeltje en bracht dit bij een ander konijn in de voorste oogkamer. Soms gelukte het hem op deze wijze weer een verkazende oogontsteking te verkrijgen, waarin mikroskopisch de tuberkelbacillen weder konden worden aangetoond. Enkele malen gelukte deze enting echter niet en bleef het in de voorste oogkamer gebrachte weefselstukje zonder veel reactie te geven op zijn plaats liggen. Stock zocht de oorzaak van dit negatief resultaat in een

---

Augen beim Kaninchen. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 41, Beilageheft. pag. 17, 1903.

W. Stock. Weitere Unters. über hämat. Tuberk., u. s. w., Opth. Gesellsch. Heidelberg, 1905.

W. Stock. Tuberkulose als Ätiologie der chronischen Entzündungen des Auges und seiner Adnexe, besonders der chronischen Uveitis. v. Graefe's Archiv f. Ophth. Bd. 66, Heft 1, 1907.

[1]) F. Daels. Beitrag z. exper. u. anat.-path. Studium der Augentuberkulose. Virchows Arch. 1907, Bd. 190, Beiheft p. 90.

betrekkelijke onvatbaarheid voor een gering aantal tuberkelbacillen, zoodat hij aanraadt dergelijke entingen te verrichten op caviae, daar deze veel gevoeliger zijn en de operatie ook zeer goed toelaten.

Stock zoowel als Schieck [1]) merken op, dat de langs haematogenen weg geinfecteerde oogen een groote neiging tot genezing vertoonen, terwijl wanneer een enting in de voorste oogkamer eenmaal tot tuberkelvorming heeft aanleiding gegeven, het oog meestal aan een heftige, verkazende ontsteking te gronde gaat. Terwijl echter Stock het goedaardige verloop der haematogene tuberculose tracht te verklaren door den invloed van het directe contact van de bacillen met het bloed, zoekt Krückmann [2]) de oorzaak in de verdunning der bacillen-suspensie door het bloed, waardoor een veel geringer aantal bacillen in het oog zou geraken.

Verder meent Stock, in overeenstemming met Link [3]), dat humane en bovine tuberkelbacillen voor konijnenoogen beide virulent zijn, zoodat hij ook tusschen de infecties van beide soorten geen wezenlijk onderscheid kan vaststellen, terwijl Schieck wijst op de geringe neiging tot verkazing en de groote neiging tot spontane genezing bij enting met menschelijke tuberkelbacillen, in tegenstelling met de totale verkazing en destructie bij een nog zoo gering aantal bacillen van bovinen stam. Trouwens reeds bij de eerste geslaagde overentingen van tuberculose was het Villemin [4]) opgevallen hoeveel sneller en heftiger de tuberculose bij het konijn verliep wanneer dit geënt was met rundertuberculose dan wanneer het geënt was met menschelijke tuberculose en ook Koch heeft steeds den nadruk gelegd op het groote verschil in virulentie tusschen humane en bovine tuberkelbacillen. Men bedenke daarbij echter dat zoowel

---

[1]) F. Schieck. Über exper. Iris- u. Chorioidealtuberkulose der Kaninchen. D. med. Woch. 20 April 1911, No. 16, p. 729; uitvoeriger in de Veröffentl. d. Rob. Koch-Stiftung 1913, H. 5—7.

[2]) Krückmann, E. in Graefe-Saemisch, Handb. d. ges. Augenheilk. 2 Aufl., 2 Teil, 5 Band, 6 Kap. S. 101.

[3]) Link. Beitr. zur Wirkung von Tuberkelbacillen verschiedener Herkunft. Arch. f. Hygiene, Bd. 53, S. 264, 1905.

[4]) Villemin, J. A. Études sur la tuberculose, Paris, 1868, p. 538.

van humane als van bovine tuberkelbacillen sterk- en zwak-virulente stammen voorkomen.

Ook had reeds in 1884 Koch [1]) op den grooten invloed van het *aantal* der ingebrachte tuberbacillen gewezen: „Het is van de allergrootste beteekenis of de infectie met een zeer gering aantal bacillen of met groote hoeveelheden wordt tot stand gebracht. Het daardoor teweeggebrachte verschil kan men 't gemakkelijkst aan het konijnenoog bestudeeren. Wanneer namelijk zeer weinig bacillen in de voorste oogkamer gebracht worden, dan vormen zich eerst afzonderlijke grijze knobbeltjes, echte miliairtuberkels, die in het centrum geel worden. Hun aantal neemt langzamerhand toe, ze conflueeren ten slotte en hebben eerst na langen tijd algemeene verkazing en verwoesting van het oog ten gevolge. Wanneer daarentegen een groote hoeveelheid bacillen in de oogkamer wordt gebracht, dan komt het niet eerst tot vorming van afzonderlijke knobbeltjes, maar er ontstaat een diffuse kaasachtige infiltratie, het oog gaat snel te gronde en spoedig, gewoonlijk reeds na drie weken, komt er een algemeene infectie tot stand." Op de beteekenis der hoeveelheid tuberkelbacillen werd ook sterk den nadruk gelegd door Manfredi en Frisco [2]), die chronische lymphkliertuberculose trachtten te verwekken en daartoe zeer sterk verdunde emulsies van tuberkelbacillen o. a. in de voorste oogkamer van caviae en konijnen brachten. Zij meenden namelijk door injectie in de voorste oogkamer de tuberkelbacillen direct in de lymphcirculatie van het lichaam te kunnen brengen, geheel buiten het bloedvaatstelsel om. Bij injectie b.v. van 0,00001 m. gr. tuberkelbacillen-cultuur in de voorste oogkamer van een cavia of van 0,0005 m. gr. bij een konijn, verkregen zij zwelling van de lymphklieren langs de carotis aan de geinfecteerde zijde, zonder eenige aantoonbare reactie van het oog. In deze lymphklie-

---

[1]) Koch, R. Die Ätiologie der Tuberkulose. Mitt. aus dem Kais. Ges. Amte, Bd. 2, 1884, geciteerd door W. Nolen, Grondslagen voor een rationeele bestrijding der Tuberkulose als volksziekte. Geneesk. Bl., 1904, No. 9 en 10, pag. 27.

[2]) Manfredi, L. u. Frisco, B. Exper. Beitrag zur Kenntnis der Rolle der Lymphdrüsen als Schutzmittel gegen Tuberkulose. Centr. bl. f. Bakter. u. Parasitenk. 1903, Bd. 32 Referate p. 295.

ren werden tuberkelbacillen microscopisch en door overenting aangetoond. Waren de dieren van deze lymphkliertuberculose hersteld, dan volgde verdere enting in de voorste oogkamer met stijgende dosis tot 0,01 m. gr. toe, een dosis die sommige van deze caviae goed doorstonden, terwijl bij controle-proeven de dieren reeds na 2—3 maanden stierven. Bij de overlevende caviae verminderde de zwelling der carotis-klieren ondanks de stijgende hoeveelheden tuberkelbacillen, terwijl de dieren die stierven zeer sterke zwelling van de carotis-lymphklieren vertoonden. Uit een en ander meenden Manfredi en Frisco een zekeren graad van verkregen immuniteit te kunnen afleiden, doch voor zoover mij bekend zijn hun bevindingen later nergens bevestigd. Over de waargenomen oogtuberculose wordt in het artikel niets naders medegedeeld.

Verwey [1]) trachtte door een verdunde emulsie van tuberkelbacillen te gebruiken een zwakke iris-tuberculose te verwekken. Hiertoe nam hij 2 schubjes van een, één maand oude, cultuur van humane bacillen, wreef deze in 2 gr. vloeistof fijn en verdunde de verkregen suspensie 1 op 10 en 1 op 100. Door van deze suspensies 0,5 c.c. in een spuitje te nemen, dan met het spuitje 0,1 c.c. kamerwater op te zuigen en na voorzichtig mengen 0,05 c.c. in de voorste oogkamer te spuiten, kon Verwey berekenen, dat hij van de oorspronkelijke hoeveelheid tuberkelbacillen 1/48, 1/528 of 1/5808 had ingespoten. Bij de grootste verdunning zag hij één geval van matige iristuberculose optreden, doch het gelukte hem niet meerdere dergelijke gevallen te verkrijgen. Ook intracorneale enting gaf geen goede resultaten. Het meeste succes had hij nog bij injectie van een reeks konijnen met 0,3 cc. van een bepaalde verdunning, waardoor hij 1/6520 van de oorspronkelijke hoeveelheid in de voorste oogkamer bracht. Toch verliepen ook deze gevallen nog te zeer verschillend om daaruit eenige gevolgtrekking omtrent den invloed der behandeling — luchtinblazing in de voorste oogkamer — te kunnen maken. Dit gebrekkig resultaat wijt Verwey, behalve aan de verschillende individueele reactie der konijnen, ten deele aan de moei-

---

[1]) Verwey, A. Cornea- en Iristuberculose. Proefschrift, Leiden 1906.

lijkheid van het verkrijgen van een goede suspensie, ten deele aan de fout, die ontstaat door afloopen van kamerwater na de injectie.

Een goede suspensie zou beter te verkrijgen zijn bij het gebruik van een agaat mortier, zooals o. a. Selter [1]) deed, die zelfs een praeparaat, het „Vitaltuberkulin" bereidde, dat eenvoudig bestond uit levende, zwak virulente tuberkelbacillen, die in een agaat mortier tot bijna volledige oplossing waren fijngewreven.

Om de fout van het afloopen van kamerwater uit te sluiten,geeft Verwey aan het slot van zijn proefschrift (p. 126) aan, dat men zou moeten trachten de tuberkelbacillen in een vaste, langzaam oplosbare substantie in de voorste oogkamer te brengen, zoodat de operatie-wond reeds gesloten zou zijn, wanneer de bacillen vrijkwamen. Hoewel deze methode, die, voor zoover mij bekend is, nog nooit werd toegepast, zeer zeker voordeelen zou bieden, meen ik toch ook op de mogelijke moeilijkheden te moeten wijzen, die o. a. kunnen gelegen zijn in: 1e. de keuze van het vehiculum, dat geen invloed op de tuberkelbacillen, noch op het oog zou mogen hebben, 2e. het ontstaan van laesies van cornea, iris of lens bij het inbrengen van het stukje in de leeggeloopen voorste oogkamer, 3e. het mogelijk ontstaan van „Fremdkörpertuberkel" onder invloed van de slechts langzaam oplossende stof.

Krusius [2]) was de eerste wien het, voornamelijk bij zijn hoornvlies-entingen, gelukte door exacte doseering en intraoculaire injectie oogtuberculose van bepaalde gewenschte vorm en intensiteit te verkrijgen. Hij noemt de volgende voorwaarden, die bij dergelijke quantitatieve experimenten dienen te worden vervuld:

1e. De proefdieren moeten zooveel mogelijk gelijk zijn. Dit kan worden verkregen door zooveel mogelijk konijnen van dezelfde soort, leeftijd, grootte, enz. te nemen, of liefst een reeks konijnen uit één nest. Hierbij behoort ook het negatief uitvallen van de intracutane tuberculine-reactie.

---

[1]) H. Selter. Die erreichbaren Ziele der spezifischen Tuberkulosetherapie, Deutsch. med. Wochenschr., Jg. 47, No. 19, S. 525, 1921.

[2]) Krusius, F. F. Experimentelle Tuberkulosestudien. Veröffentl. d. Rob. Koch-Stiftung, Heft 5/7, 1913.

2e. de virulentie van de infectiekiemen dient constant te zijn. Dit is te verkrijgen door alle entingen tegelijkertijd met eenzelfde cultuur te verrichten (a tempo-enting).

3e. de hoeveelheid ingebrachte tuberkelbacillen dient voldoende exact begrensd te worden. Voor het maken van de bacillenemulsies gebruikte hij een drooggeperste bouillon-cultuur, die verdund werd met physiologische zout-oplossing (emulsie volgens Römer [1]). Hij gebruikte 8 verschillende verdunningen nl. van 1 op 100 (10^{-2}) tot 1 op 1000.000.000. (10^{-9}).

Voor de beoordeeling van de intensiteit van het proces dienden:

1. de incubatie-tijd.
2. het klinisch beloop.
3. de eindtoestand.

De incubatie-tijd bedroeg bij intracorneale enting van 0,05 cc. van emulsie 1 : 100 korter dan één dag, evenals bij emulsie 1 : 1000. Met dezen incubatie-tijd van minder dan één dag wordt bedoeld, dat de verschijnselen, die direct door de injectie zelf worden teweeggebracht, zonder interval overgaan in het snel progrediente ontstekingsproces, dat tot verkazing voert. Dit is dus de bovengrens voor de infectie, door Krusius „Immediatinfektion" genoemd. De ondergrens, de „Unterschwellinfektion" ligt dan bij een incubatietijd, die tot in het oneindige is verlengd. Deze werd door Krusius benaderd in zijn geval 7 links, waarbij na intracorneale injectie van 0,05 cc. van een emulsie van 1 : 1000.000.000 na een incubatie-tijd van 41 dagen nog een zeer zwak, puntvormig „Knötchenprozesz" optrad. Krusius zegt daarbij dat naar schatting volgens Römer hier bij de injectie 4 tuberkelbacillen zouden zijn binnengebracht. Römer ontleent zijn getallen echter weer aan een berekening van Findel [2]) volgens welke 1 mgr. van een tuberkelbacillen-cultuur 35 à 40 miljoen bacillen zou bevatten. Wanneer men afziet van het

---

[1]) Römer u. Joseph, Experimentelle Tuberkulose-Studien. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 17, 3, 364, 1910.

[2]) Findel, Vergleichende Untersuchungen über Inhalations- und Fütterungstuberkulose. Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt. Krankh. Bd. 57, pag. 104, 1907.

verschil, dat Findel een vochtige cultuur afwoog en Römer en Krusius een tusschen filtreerpapier drooggewreven cultuur, en men neemt het getal 40 miljoen aan, zooals men het ook in de verdere literatuur steeds terugvindt, dan zou men in dit geval van Krusius moeten komen tot een aantal van 2 in het hoornvlies gebrachte tuberkelbacillen.

De incubatie-tijd neemt regelmatig toe bij afnemende concentratie der bacillen-emulsie. Krusius wijst er op, dat men ter verklaring van dit verschijnsel niet zonder meer mag aannemen, dat de bacteriën klinisch latent blijven, zoolang tot zij zich vermeerderd hebben tot een bepaald standvastig aantal, waarop het organisme dan ineens met de klinisch aantoonbare ontstekingsverschijnselen reageert, — een aantal dat dan overeen zou komen met de grenswaarde der „Immediatinfektion" — doch dat men ook een zekere, voor iedere prikkelsterkte fijn afgestemde latente periode moet aannemen, zooals deze b.v. ook voorkomt na radium- of Röntgenbestraling.

De incubatie-tijd van het plaatselijke klinische ziekte-proces kon korter zijn dan de verandering van het geheele organisme, zooals deze zich kenbaar maakt door het positief uitvallen van de intracutane tuberculine-reactie. Hieruit is verklaarbaar, dat, wanneer beide oogen tegelijkertijd zijn geïnfecteerd, het eene oog niet door het andere wordt beïnvloed, althans niet wat betreft den incubatietijd. [1])

Over het klinisch beloop en den eindtoestand bij verschillende entingen zegt Krusius weinig. Wel blijkt uit een lijstje van intracorneale entingen, dat de sterkere concentraties voeren tot perforatie, de iets zwakkere tot matige verkazing, terwijl de nog zwakkere concentraties geen verkazing geven maar slechts een geringe ontsteking, die na eenigen tijd stationnair blijft.

Evenals Schieck [2]) zegt Krusius, dat de gebruikte bovine tuberkel-

[1]) Men zie ook: Krusius, Tuberkulose-Studien. Zeitschr. f. Immun. u. exp. Therapie, 9, 4, 1911.

[2]) F. Schieck. Über experimentelle Iris- und Chorioideal-Tuberkulose des Kaninchen. Deutsche med. Wochenschrift. 1911, H. 16, pag. 729.

bacillen (zij gebruikten denzelfden stam, verstrekt door het Kgl Institut für Infektionskrankheiten) ook in de drempelwaarden bi het konijn tot een steeds voortschrijdende verkazende oogtuber culose voerden — althans bij enting in de voorste oogkamer of i het glasvocht. Bij enting in het hoornvlies, ook met vrij sterk concentraties, kwam het voor, dat na aanvankelijk sterk progredient cornea-tuberculose, gevolgd door verkazing en ulceratie, het proce tot stilstand en verlitteekening kwam. Uit een geval waarbij he cornea-proces verlitteekende, doch waarbij het tegelijkertijd kwan tot doorbraak in de voorste oogkamer met snel progrediente tuber culose van iris en kamerbocht, leidt Krusius af, dat de genezin in het hoornvlies meer op een anatomisch-mechanische afsluitin van de tuberkelbacillen berust, dan op een sero-biologische ver nietiging van de bacillen. Een dergelijk geval van hoornvliestuber culose, die perforeerde naar de voorste oogkamer zag ik bij mijn konijn No. 31 R., doch dit oog genas onder intraveneuze sanocry sine-behandeling. Op blz. 23 kom ik hier nader op terug.

De groote regelmaat in het beloop der door Krusius verwekt ziekteprocessen werd bij aanwending van verschillende therapeu tische maatregelen — hij maakte zelfs een ballontocht tot ee hoogte van 5000-6000 M. om zijn konijnen met hoogtezon te kunne bestralen — niet merkbaar gewijzigd.

Krusius rangschikt verder de verschillende deelen van het oo naar hun tuberculose-resistentie, waarvoor hij drie criteria heeft

1. de lengte van den incubatie-tijd bij constante bacterie-hoe veelheid en -virulentie.
2. de kleinste bacterie-hoeveelheid, die nog juist klinisch aan toonbare veranderingen te weeg brengt.
3. de ernst van het klinisch beloop bij constante bacterie-hoe veelheid en -virulentie.

Volgens deze drie methoden blijkt de gevoeligheid der verschil lende weefsels van het oog af te nemen in de volgorde: glasvocht voorste oogkamer + iris, hoornvlies, bindvlies, lens (bij intakte weder gesloten lenskapsel).

Latere door Meisner en Uchida [1]) verrichte proeven schijnen hiermede in strijd; zij vonden bij mikroscopisch onderzoek in de hoornvliezen van hun konijnen sterkere ontstekingsverschijnselen en meer tuberkelbacillen dan in de irides, hoewel voor de hoornvliesentingen 4 maal kleinere bacterie-hoeveelheden waren gebruikt dan voor de entingen in de voorste oogkamer. Zij wijzen er op, dat de bacillen zich in het hoornvlies minder gemakkelijk kunnen verplaatsen en dus in sterkere concentratie op de injectie-plaats blijven liggen, en dat zij bovendien minder toegankelijk zijn voor de afweerkrachten van het organisme. Meisner en Uchida beschikten slechts over een zeer gering aantal konijnen en deze werden reeds drie maanden na de enting gedood. Op deze verschillen in resistentie der weefsels hoop ik bij de bespreking van mijn eigen proeven nog nader terug te komen (p. 30 e. v.).

Jendralski [2]) gebruikte humane tuberkelbacillen daar hij evenals Flemming [3]) bij proeven met bovine bacillen een te stormachtig beloop van het ziekteproces had verkregen. Hij wreef een bepaalde hoeveelheid van de cultuur met physiologische zout-oplossing in een agaat mortier nauwkeurig fijn en verdunde de vloeistof zoodanig (tot 10^{-8}) dat 0,2 cc. kon worden ingespoten om 0,000002 mgr. bacillen in de voorste oogkamer te brengen. De gevolgen van de enting waren zeer verschillend, ook op de beide oogen van één dier, doch in meer dan de helft der gevallen was er toch voldoende overeenstemming tusschen beide oogen om klinisch en anatomisch het beloop met en zonder Röntgen-bestraling te kunnen vergelijken. Jendralski komt op grond van zijn proeven tot de overtuiging, dat de genezing der oogtuberculose door Röntgen-behandeling kan worden bevorderd.

---

[1]) Meisner und Uchida, Freidmannsche Schutzimpfung und Hornhaut-Vorderkammer-Infektion beim Kaninchen. Archiv f. Augenheilk. Bd. 89, 1921, pag. 178.

[2]) F. Jendralski, Ergebnisse der Röntgenbehandlung experimenteller Tuberkulose des vorderen Augenabschnittes. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. Bd. 110, 1922, pag. 168.

[3]) Flemming. Arch. f. vergl. Ophthalmologie, 84, pag. 366.

Tot slot wil ik nog noemen de mooie onderzoekingen va Finnoff [1]) met de daarop aansluitende proeven van O'Rourke [2]

Evenals Lagrange [3]), Daels [4]) e. a. injicieerde hij levende tube kelbacillen in de art. carotis comm. van konijnen en verkreeg daarb gewoonlijk na 6 dagen verschijnselen van iritis aan het gelijkzijdig oog, doch in vele gevallen werden ook andere deelen van het oo getroffen, zoodat alle mogelijke vormen van oogtuberculose voo kwamen van conjunctivitis met phlyctaen-achtige erupties, waarb tuberkelbacillen in het secreet werden aangetoond, tot tuberculos van de netvliesvaten toe. Alleen zag hij bij injectie van levend bacillen geen keratitis scleroticans optreden, zooals hij die wel ver kreeg bij injectie van doode tuberkelbacillen. Levende en dood bacillen veroorzaakten overigens klinisch en grootendeels oo anatomisch, dezelfde afwijkingen; alleen bleef bij de laatste de a gemeene progrediente tuberculose uit. Daels nam na injectie van dood tuberkelbacillen in de carotis zelfs waar, dat met verschillende tus schenpoozen telkens nog nieuwe erupties van tuberkels in de iri optraden. Bij enting in de voorste oogkamer of in het glasvocht za Finnoff steeds endophthalmie of panophthalmie optreden, die to verlies van het oog, maar niet tot algemeene tuberculose leidde

---

[1]) Finnhoff, W. C. A report of the changes found in the eyes of rabbi following the injection of living tubercle bacilli into the common carotid artery Transact. of the Americ. ophth. soc. 21, 1923, p. 87.

Finnhoff. idem, Americ. Journal of ophth. Vol. 7, No. 2, 1924, p. 81.

Finnhoff. Changes in eyes of rabbits following injection of dead tuberc bacilli into common carotid artery. Americ. journ. of ophth. Vol. 7, No. 1924, p. 365.

Finnhoff. Ocular tuberculosis, experimental and clinical. Arch. of opht Vol. 53, No. 2, 1924, p. 130.

[2]) O'Rourke, D. H. Ocular effects of lipin-protein and defatted tuberc bacilli injected into common carotid artery of rabbits. Am. journ. of opht Vol. 8, No. 7, 1925, p. 715.

[3]) Lagrange, F. Soc. franç. d'ophtalmologie, 1898, pag. 89.

[4]) Daels. Beitrag zum exper. und anat.-pathol. Studium der Augentuberc lose. Virchow's Arch. f. path. Anat. Bd. 190, Beiheft S. 90, 1907.

C. Eigen proeven.

Over de verschijnselen en het beloop der experimenteele oogtuberculose bestaat een zoo uitgebreide literatuur, waarin zoovele nauwkeurige waarnemingen in vivo en patholoog-anatomische onderzoekingen zijn vastgelegd, dat ik mij ontslagen kan achten van den plicht deze ziektebeelden hier nog eens uitvoerig te beschrijven. Slechts over den eindtoestand na genezing van hoornvliestuberculose vindt men in de literatuur weinig vermeld, zoodat ik eenige bijzonderheden daarvan in de volgende hoofdstukken nog nader zal bespreken. Daar mijn hoofddoel was het verkrijgen van een reeks gelijksoortige gevallen om daarvan een deel met sanocrysine te behandelen, is een tabel de meest geschikte vorm om een overzicht van mijn proeven te geven. Bij de bespreking daarvan kunnen dan vanzelf enkele punten nog iets uitvoeriger worden toegelicht.

De eerste oriënteerende proeven werden genomen met humane en met bovine tuberkelbacillen, die aanwezig waren in het laboratorium voor gezondheidsleer der Amsterdamsche Universiteit. Daar echter konijnen in het algemeen gevoeliger zijn voor bovine tuberkelbacillen werd voor de verdere proeven slechts de bovine stam gebruikt. Omtrent de virulentie der bacillen was bij het begin van mijn onderzoek (April 1925) niets bekend, zij werden reeds sinds jaren overgeënt en groeiden goed op glycerine-aardappel.

Later werden door W. A. G. van Everdingen ter controleering van de virulentie een konijn en een cavia ingespoten met de bovine tuberkelbacillen. De cavia kreeg 9 Sept. 1926 10 mgr. vochtig gewogen cultuur in emulsie subcutaan ingespoten. Er ontstond een duidelijke lymphklierzwelling, doch na een half jaar was de cavia nog in leven. Het konijn kreeg 5 Oct. 1926 intraveneus 2 mgr. in emulsie en nam de eerste maanden in gewicht toe, daarna langzaam af, tot het 12 Maart 1927 stierf. Bij sectie (R. Korteweg) bleek een uitgebreide coccidiose van het darmkanaal te bestaan doch van tuberculose was geen spoor te vinden. De bovine tuberkelbacillen zijn dus als slechts zwak virulent te beschouwen; uit de volgende

proeven zal echter blijken, dat zij bij intraoculaire enting nog bij zeer sterke verdunning in staat waren een progrediente verkazende oogtuberculose te veroorzaken.

Van de cultures werden onder de noodige zorgen voor de steriliteit enkele klompjes tuberkelbacillen afgewogen (eenige tientallen milligrammen) en deze met zooveel c.c. physiologische zout-oplossing in een agaat mortier samengebracht, dat een verdunning van 1 op 100 (10^{-2}) ontstond. Waren de bacillen door langdurig wrijven goed fijn verdeeld, dan werden de verdunningen gemaakt, 10^{-3}, 10^{-4}, enz. Voor de entingen met humane tuberkelbacillen, die in tabel 1 zijn samengevoegd, werd steeds de verdunning 10^{6-} gebruikt en hiervan 0,05 c.c. met een fijne injectie-naald in het stroma van het hoornvlies of in de voorste oogkamer ingespoten. De konijnen waren tevoren door middel van intracutane injectie van 1/10 c.c. T. R. 1 op 10 op tuberculose onderzocht en hadden geen reactie vertoond; de oogen waren vóór de injectie met 2% en 5% cocaine-oplossing ingedruppeld.

Bij intracorneale enting ontstaat meestal een grijze troebeling ter plaatse van de inspuiting, doch een enkele maal ontstaat een helder witte, glinsterende, op sneeuw gelijkende troebeling, zooals o.a. beschreven is door B. T. en F. H. Haessler [1]) in hun interessante studie met de spleetlamp. Een dergelijk beeld van sneeuwwitte, sterk glinsterende naalden bleek ook te ontstaan wanneer men lucht in het hoornvlies spuit, zoodat wij wel mogen aannemen, dat waar deze glinsterende witte troebeling bij inspuiting van vloeistoffen optreedt, er een weinig lucht mee in het hoornvlies is gebracht.

De hoornvliestroebelingen verdwijnen zeer spoedig en de eerste dagen of weken blijft het oog dan geheel rustig. Bij enting in de voorste oogkamer is het dikwijls onaangenaam, dat men bij het terugtrekken van de naald een deel van het kamervocht ziet af-

---

[1]) Haessler, B. T. en F. H. The early development of the corneal tubercle Arch. of ophth. Vol. 51, 1922, p. 533, vervolg op Lewis a. Montgomery, Experimental tuberculosis of the cornea. Jour. Exp. Med. Vol. 20, No. 3, 1914.

oopen. Men kan trachten dit te voorkomen door de naald zooveel mogelijk tangentieel door het hoornvlies te steken, zoodat men een lang wondkanaal verkrijgt, dan de injectie zeer langzaam te verrichten en daarna nog even te wachten alvorens de naald terug te trekken opdat het kamerwater gelegenheid heeft langs de normale wegen af te vloeien, maar het is mij niet gelukt dit lekken uit de wond in alle gevallen geheel te voorkomen.

Het is eenigszins willekeurig hoe men den incubatietijd zal bepalen, wanneer men de latente periode geëindigd en het ontstekingsproces begonnen zal achten. Onderzoekt men, evenals de Haesslers, de eerste dagen regelmatig met de spleetlamp en rekent men bij de geringste vaatverwijding en stroomversnelling in de limbusvaten den incubatietijd voor geëindigd, dan vindt men een zeer korte latente periode. Deze bedroeg bij de Haesslers 2 tot 11 dagen. De in tabel 1 bij de hoornvliesentingen aangegeven incubatietijden (3—4 weken) zijn echter gerekend naar het optreden van infiltraten in het hoornvlies, waarneembaar met de loupe van Hartnack. Bij de oogkamer-entingen werd de incubatietijd (4—6 weken) gerekend naar de risverschijnselen (zwelling, knopjes, hyperaemie, synechieën) hoewel soms reeds iets eerder in de cornea op de plaats van doortrede van de naald een klein infiltraat was ontstaan door infectie van het steekkanaal met tuberkelbacillen. Ook bij de volgende tabellen is op deze wijze de incubatietijd bepaald. Bij geen van de oogen, ook niet bij de verdere proeven, trad na de injectie een acute ontsteking op; steeds duurde het een of enkele weken voor de eerste ontstekingsverschijnselen optraden, zoodat men mag aannemen dat secundair-infectie vermeden is kunnen worden.

Den ernst van de aandoening heb ik trachten uit te drukken met behulp van één, twee of drie kruisjes; voor het hoornvlies beteekent één kruis: eenig infiltraat, twee kruisjes: grooter, meestal ulcereerend infiltraat, drie kruisjes: geheele cornea dik parenchymateus geinfiltreerd en (of) perforeerend ulcus. Voor de iris geeft één kruisje aan: enkele kleine tuberkels, twee kruisjes: meerdere grootere tuberkels, drie kruisjes: iris vol groote tuberkels, groote exsudaten in de kamerbocht, enz. Deze indeeling komt ongeveer overeen met

de drie groepen waarin Jendralski [1]) zijn gevallen van tuberculose bij enting in de voorste oogkamer verdeelt.

Beschouwen wij nu nader tabel 1, dan moet ik er eerst nogmaals den nadruk op leggen, dat deze entingen met humane tuberculose slechts eerste orienteerende proeven waren, wat betreft enting zoowel als wat betreft sanocrysine-behandeling.

De in het hoornvlies geënte oogen vertoonden alle na een incubatietijd van 3—4 weken een hoornvliesinfiltraat, dat zich langzamerhand uitbreidde tot een dik, promineerend, vleezig, met vaten doorgroeid infiltraat (de „pannus crassus" uit de oude literatuur), dat aan de oppervlakte ging ulcereeren en daarbij een groot deel — tot ongeveer een derde gedeelte — van het hoornvlies innam. Alleen bij No. 6 A. R. was een tijdlang het geheele hoornvlies diffuus geïnfiltreerd, zoodat van de diepere deelen niets meer te zien was, doch ook dit oog genas evenals de andere in 3—6 maanden, onder achterlating van opmerkelijk dunne maculae. De beide konijnen zijn verder in leven gebleven en nog geheel gezond.

De, in de voorste oogkamer geënte, konijnen zijn alle spoedig gestorven, konijn No. 7 A reeds na één maand, nog voordat duidelijke verschijnselen aan de iris waren opgetreden. Konijn No. 13 stierf na $2\frac{1}{2}$ maand, de oogen vertoonden een uitgebreid Descemetbeslag beneden en de irides waren geheel bezaaid met tuberkels. Konijn No. 6 B heeft nog $7\frac{1}{2}$ maand geleefd en in dien tijd is de ontsteking van het rechter oog geheel tot rust gekomen, het hoornvlies-infiltraat en de irisknobbels waren verdwenen, doch de iris was door een breede vlakte-synechie met de achtervlakte van de cornea verbonden. Ook het linker oog was na $7\frac{1}{2}$ maand reeds een heel eind op weg van genezing. De voorste lenskapsel was bij de injectie in de voorste oogkamer even gelaedeerd, hetgeen aanleiding gaf tot een zich uitbreidende infiltratie van de lens, een progressieve phakitis. De lens zwol sterk, tot tegen de cornea-achtervlakte,

---

[1]) Jendralski, F. Ergebnisse der Röntgen-behandlung experimenteller Tuberkulose des vorderen Augenabschnittes. v. Graefe's Archiv f. Opthalmologie Bd. 110, pag. 168, 1922.

werd geel van kleur, terwijl eveneens in het hoornvlies infiltratie optrad en in de iris knobbels ontstonden. Een en ander voerde tot perforatie van het hoornvlies, doch reeds na ongeveer 14 dagen was de opening weer gesloten en ging het oog er langzamerhand rustiger uitzien. Daar het konijn echter kort daarop stierf kwam het oog niet tot volledige genezing. Bij de proeven met bovine tuberculose zullen wij nog een oog tegenkomen, dat geheel genas na spontane perforatie van een tuberculeuze hoornvlieszweer (No. 19 R., pag. 20.

Eenige van de konijnen zijn ook met sanocrysine behandeld, doch daar de sanocrysine-therapie in het volgende hoofdstuk apart besproken zal worden, laat ik deze hier voorloopig buiten beschouwing.

Resumeerende kan men dus zeggen, dat terwijl de intracorneaal geënte konijnen nu, na 2½ jaar, nog leven en de oogen reeds na 3 tot 6 maanden genezen waren, de in de voorste oogkamer met dezelfde hoeveelheid humane bacillen geënte konijnen reeds 1 tot 7½ maand na de injectie stierven. Van het konijn, dat nog 7½ maand leefde was het rechter oog genezen en het linker oog na perforatie op weg van genezing. In hoeverre de oorzaak van den vroegen dood afhankelijk was van de plaats van injectie, is bij dit kleine aantal dieren niet met zekerheid te zeggen. Op deze dieren is geen sectie verricht.

De verdere proeven, die samengevat zijn in de tabellen 2, 3, 4 en 5 zijn alle verricht met bovine tuberkelbacillen. Tabel 2 geeft de eerste orienteerende proeven, waarbij drie konijnen links in het hoornvlies en rechts in de voorste oogkamer geënt werden met 0,05 c.c. van de verdunningen 10^{-4}, 10^{-6} en 10^{-8}. Zooals men op de tabel kan zien, vertoonde het hoornvlies, dat met verdunning 10^{-4} was geënt, reeds na een week een infiltraat, dat zich snel uitbreidde, zoodat reeds 6 weken na de enting het hoornvlies geheel diffuus geinfiltreerd was en staphyloom-vorming optrad, zoodat het oog als verloren was te beschouwen. De hoornvlies-enting met verdunnung 10^{-6} gaf na een incubatie-tijd van twee weken aanleiding tot een ulcus corneae, dat na 8 maanden genezen was, terwijl de enting met 10^{-8} slechts een klein hoornvlies-infiltraat veroorzaakte,

dat na 4 maanden was verdwenen. Er bestond dus overeenstemming tusschen den ernst der ontstekingsverschijnselen en de sterkte van de bacillen-emulsies.

De, in de voorste oogkamer geënte, oogen kregen alle een heftige tuberculeuze iritis, die bij enting met 10^{-4} en 10^{-8} bij den dood van de konijnen na $3\frac{1}{2}$ en 6 maanden nog in vollen gang was en bij verdunning 10^{-6} na $2\frac{1}{2}$ maand tot perforatie voerde.

Voor de volgende reeks entingen (tabel 3) werden de verdunningen 10^{-6} voor het hoornvlies en 10^{-8} voor de voorste oogkamer gebruikt, alleen bij No. 18 B. R. geschiedde een enting met 10^{-6}, die voor het hoornvlies was bedoeld, blijkbaar in de voorste oogkamer, daar er reeds na een week een knopje in de iris optrad, dat spoedig gevolgd werd door vele groote knobbels; er ontstond hypopyon, de cornea werd diffuus troebel en perforeerde 8 weken na de enting. Met de konijnen No. 18 A en 17 was ik ook niet gelukkig, daar zij respectievelijk na 3 en 5 weken stierven, blijkbaar aan een intercurrente aandoening. Er blijven dan drie hoornvliesentingen over, die alle een ulcus corneae gaven, dat genezen was na 12, 5 en 7 maanden. Het oog No. 19 R. is daarbij in meerdere opzichten merkwaardig; na een week kwam de infectie hier geheel gelijk aan links op in den vorm van zich uitbreidende hoornvliesinfiltraten. Den 16den dag na de enting werd het rechter oog behandeld met herhaalde indruppeling van 2% sanocrysine-oplossing gedurende een uur, met als gevolg dat het hoornvlies de volgende dagen, behalve de zich steeds uitbreidende infiltraten ook eenige oppervlakkige defecten zonder infiltratie vertoonde. Deze epitheeldefecten sloten zich grootendeels weer, doch inmiddels breidden de infiltraten zich uit onder vorming van een groot ulcus. Ook op het linker oog, dat nog niet werd behandeld, was inmiddels — een maand na de enting — een hoornvlieszweer uit de infiltratie voortgekomen, doch dit was kleiner dan het ulcus rechts. Op plaat No. IV is het linker oog na genezing afgebeeld en wanneer men zich voorstelt, dat de geheele rechterhelft, waar tot het laatst toe nog vaten zichtbaar bleven, dik geinfiltreerd was met ulceratie in het centrale gedeelte, dan kan men deze uitgebreidheid eenigszins vergelijken

met die van het rechter oog, waar ongeveer ¾ van de cornea was ingenomen door dik infiltraat, dat in het centrum ulcereerde. In dit rechter oog kwam het 6 weken na de enting tot perforatie van het hoornvlies, maar na 4 weken was de opening weer gesloten en daarna verdween ook zeer snel het infiltraat uit het hoornvlies, zoodat reeds 5 maanden na de enting het oog als genezen was te beschouwen met betrekkelijk zeer dunne maculae corneae en een cataracta polaris anterior. Zeer opmerkelijk was daarbij ook de sterke versleeping van het limbus-pigment, dat gedeeltelijk tot dicht bij het hoornvliesmidden was komen te liggen; ik kom hier later nog op terug (p. 74 en fig. 6). Hoewel hier dus ook een toxisch agens op het hoornvlies heeft ingewerkt, meen ik toch te kunnen spreken van een tuberculeuze hoornvlieszweer, die na perforatie is genezen. In de literatuur vond ik slechts op één plaats een dergelijk geval vermeld en wel bij Jinsen Nakagawa [1]), waar hij Panas en Vassaux [2]) citeert. Leest men echter het oorspronkelijke stuk van Panas en Vassaux, dan blijken zij wel bij hun konijn No. 4 een hoornvliesperforatie te vermelden (p. 199) doch nergens staat daarbij dat dit oog zich hersteld zou hebben en op p. 202 deelen zij ook mede, dat na de perforatie de ontsteking zich snel uitbreidt over de diepere deelen van het oog. Ik meen dus mijn geval 19 R. als het eerste beschreven geval van genezing van een geperforeerde tuberculeuze hoornvlieszweer te kunnen beschouwen.

Van tabel 3 rest mij nog konijn No. 7 B. te noemen, waar in beide oogen vele kleine irisknopjes ontstonden met een grooteren knobbel in de kamerbocht, die aanleiding gaf tot een prominentie aan den limbus, die rechts weer terugging, zoodat dit oog geheel genas, terwijl links de limbusknobbel steeds grooter werd en tot perforatie en uvea-prolaps voerde. Hoewel dus beide oogen geheel gelijk begonnen, was het beloop verschillend, hetgeen mogelijk te

---

[1]) Dr. Jinsen Nakagawa. Über Impftuberkulose der Cornea. Archiv f. Augenheilk., Bd. 49, 1904, pag. 191 (204).

[2]) Panas et Vassaux. Étude expérimentale sur la tuberculose de la cornée. Archives d'ophtalm., Tome 5, 1885, pag. 193.

wijten was aan de behandeling van het rechter oog met sanocrysine (zie pag. 50), zoodat men hierin toch geen bezwaar behoeft te zien tegen de mogelijkheid van het verkrijgen van onderling gelijkvormige gevallen van oogtuberculose.

Op grond van deze voorbereidende proeven leek het mij het beste nu bij een grooter aantal konijnen de hoornvliesentingen met verdunning 10^{-6} en de oogkamer-entingen met 10^{-8} te verrichten om daarvan een gedeelte met sanocrysine te behandelen.

Overzien wij deze reeks in tabel 4 dan blijken de hoornvliesentingen alle vrijwel in gelijke mate te zijn opgekomen, alleen bij No. 29 R. was de ontsteking iets minder uitgebreid en bij No. 31 R. iets meer uitgebreid dan bij de andere. Voor zoover de konijnen lang genoeg in leven bleven genazen al deze oogen in 7—9 maanden.

No. 21 R. en L. vertoonden daarbij om de hoornvliesvlek, die van het ulcus was overgebleven, een eigenaardigen grijzen band van kristallen, die echter bij mikroskopisch onderzoek niet werden teruggevonden. De beide oogen van No. 24 vertoonden, toen het konijn stierf, nog hoornvlies-filtraten, die echter reeds over hun grootste uitbreiding heen waren. Konijn No. 26 kreeg beiderzijds een ulcus corneae, dat rechts zeer diep in het hoornvlies was doorgedrongen, zoodat gedurende eenige dagen, — 4 weken na enting — een kleine descemetocele was te zien; tot perforatie kwam het echter niet en beide oogen genazen met maculae corneae, die sterk ophelderden en waarin diepe goudafzetting was te zien (plaat No. III). Toch trad later (Sept. 1927) in het linker oog, een jaar nadat de sanocrysine-behandeling wegens oogenschijnlijke genezing was gestaakt (Aug. 1926), nog een recidive op in den vorm van een diep infiltraat aan de onderzijde van het hoornvlieslitteeken, waar ook spoedig eenige nieuwe vaten heen groeiden. Dit oog werd verder voor histologisch onderzoek gebruikt.

Konijn No. 27 stierf reeds 2 maanden na de enting met op beide oogen een ulcus corneae. De oogen No. 28 R. en L. vertoonden weer een mooie genezing van de hoornvlieszweren met opheldering en goudafzetting (plaat No. I), terwijl No. 29 R. slechts een klein hoornvlies-infiltraat vertoonde, dat nog bestond toen het konijn

na 7 weken stierf. Het rechter oog van konijn No. 31 gaf nog een nteressante bijzonderheid te zien. Nadat zich aanvankelijk een lik parenchymateus infiltraat met pannus had ontwikkeld op de laats van injectie, temporaal-boven in het hoornvlies, vertoonde ich daaromheen plotseling — $2\frac{1}{2}$ maand na de enting — een zeer terk oedeem van het hoornvlies; meer dan de helft van de cornea vas ondoorzichtig, grijs van kleur, sterk gezwollen, wel enkele nillimeters dik. Deze grijze troebeling was rond van vorm met iet centrum op de plaats van het hoornvlies-infiltraat en ging eleidelijk in de heldere deelen over. Gedurende de volgende dagen reidde de troebeling zich nog uit, zoodat slechts een smalle zone an het hoornvlies aan den nasaal-onder-rand helder bleef. Het roebele gedeelte puilde zoo sterk uit en het oppervlak was zoo lad gespannen, dat men den indruk kreeg van een vochtblaas, ie in het hoornvlies-parenchym was ontstaan, en waar men slechts en prikje in zou behoeven te geven om het heldere vocht te zien fvloeien. Tot mijn verwondering bleek het proces hiermede zijn oogtepunt te hebben bereikt en in de volgende weken nam de welling geleidelijk af, terwijl de heldere zone steeds breeder werd, oodat 4 maanden na de enting de iris weer goed was te overzien. n hiermede kwam ook de verklaring van het vreemde verschijnsel. e iris vertoonde namelijk meerdere kleine litteekens, die het ypische uiterlijk vertoonden van de depigmentaties, die overblijven an genezen experimenteele bovine iris-tuberculose [1]). Het tubercuuze hoornvliesproces had zich dus uitgebreid over de iris en moest us naar de voorste oogkamer zijn doorgebroken, en daarmee was oor het kamerwater de weg geopend om door de membraan van escemet in het hoornvlies-parenchym te dringen en het sterke edeem te veroorzaken.

Een dergelijk geval van doorbraak naar de voorste oogkamer an een tuberculeus hoornvliesproces, eveneens met — hoewel niet

---

[1]) Zie Tafel 15 van het hoofdstuk over: Die Erkrankungen des Uvealtractus nd des Glaskörpers door E. Krückman in Graefe-Saemisch, Handb. d. ges. ugenh., 2 Aufl., 2 Teil, 5 Band, 6 Kap.

zoo sterk uitgesproken — hoornvliesoedeem, is in het tijdperk va actieve ontsteking, 29 dagen na de enting, miscroscopisch onde zocht en beschreven door Jinsen Nakagawa [1]).

De entingen in de voorste oogkamer, die in het tweede deel va tabel 4 zijn samengevat, vertoonen niet zoo'n regelmatig beeld al de hoornvliesentingen. De incubatietijd wisselde van 3—5 weke behalve bij No. 32 L., waar eerst na 5 maanden ontstekingsver schijnselen optraden. Deze gaven echter een afwijkend beeld te zie er ontstond slechts in het temporaal-onder quadrant van de iri een verdikking van het stroma met gezwollen vaten en langs de pupilrand, ook temporaal-onder, een grijs lijntje van exsudaat Tevoren waren aan dit linker oog in het geheel geen afwijkinge waargenomen, zoodat ik meen de enting als niet-opgekomen t moeten beschouwen, terwijl de latere ontsteking dan op te vatte zou zijn als haematogeen ontstaan vanuit het andere oog, dat ee heftige tuberculeuze iritis met groote knobbels en veel exsudaa in de voorste oogkamer vertoonde. Voor deze opvatting kan mis schien nog pleiten, dat 10 dagen na het optreden van deze ver schijnselen op het linker oog, het konijn stierf. Helaas was het die toen het 's morgens dood werd aangetroffen, reeds zoover aan gevreten, dat de oogen geheel verloren waren en verdere sectie oo niets meer opleverde.

De meeste hoornvliezen werden op de plaats van het doorstek van de naald licht mede-geinfecteerd, zoodat hier na eenige weke een klein infiltraat ontstond, dat steeds spontaan weer genas. Ont stond daarbij echter een heftige verkazende iritis, dan werd secundai ook het hoornvlies weer mee aangetast, hetgeen in enkele gevalle zelfs tot perforatie voerde — vandaar de groote verschillen i intensiteit van het hoornvlies-lijden in de tabel. Bij twee oogen i de infectie van de iris niet opgekomen en wel bij No. 32 L., di pas na 5 maanden een, waarschijnlijk haematogene, iritis vertoond (reeds besproken) en No. 29 L., die in de 7 weken, die het dier n

---

[1]) Dr. Jinsen Nakagawa, Über Impftuberculose der Cornea. Arch. Augenh., Bd. 49, 1904, pag. 191.

de enting nog leefde, geen ontstekingsverschijnselen heeft vertoond. No. 30 R. en L. kwamen niet verder dan enkele irisknopjes, daar het konijn na 7 weken reeds was gestorven. Van de andere oogen hebben er drie voor de iris-aandoening twee kruisjes gekregen, namelijk No. 22 R. en L., die een vrij rustig verloopende iritis hadden waarbij later een bleeke knobbel aan den limbus kwam, die toch een niet-ongunstig verloop deed verwachten, tot het konijn 6 maanden, na de enting stierf, en No. 31 L. dat op meerdere plaatsen in den kamerhoek en aan den limbus infiltraten vertoonde, met Descemetstippen, irisknopjes en zwelling en hyperaemie van de iris. Dit oog was het eenige van deze reeks dat geheel tot genezing kwam.

Van de 5 oogen, die drie kruisjes voor de iris-aandoening kregen, noem ik eerst No. 23 R. en L., waarbij het opmerkelijk was, dat bij No. 23 R. zeer spoedig de geheele cornea diffuus troebel werd en langzamerhand ging uitpuilen, terwijl bij No. 23 L. de cornea zeer lang geheel helder bleef, hoewel er groote iris-tuberkels bestonden, hoewel er windkussen-iris optrad en er ten slotte aan den limbus een knobbel ontstond, die tot perforatie kwam. Het secreet uit de perforatie-opening bleek zeer veel tuberkelbacillen te bevatten en bij de sectie, die R. Korteweg zoo vriendelijk was te verrichten, bleken de longen zeer groote, met een stopverfachtige massa gevulde, holten te bevatten, waarin de tuberkelbacillen ook in zeer grooten getale werden gevonden. Opmerkelijk is ook, dat een maand voor dit konijn gedood werd de tuberculine-reactie met 1/4 c.c. „Perlsucht-tuberkulin" intracutaan negatief uitviel. De oogen No. 25 R. en L. vertoonden ongeveer hetzelfde beeld als de vorige, een heftige exsudatieve verkazende iritis, die tot perforatie voerde, met tuberkelbacillen in de afscheiding, doch bij dit konijn werden door Korteweg in de andere organen, ook bij mikroscopisch onderzoek, geen tuberculeuze haarden gevonden. Dit konijn vertoonde, een maand voor het gedood werd, een niet sterke, maar toch duidelijke, plaatselijke reactie op intracutane injectie van 1/4 c.c. „Perlsucht-tuberkulin."

In tabel 5 is de laatste reeks konijnen samengebracht. Zooals men ziet zijn al deze konijnen rechts in het hoornvlies geënt en

links in de voorste oogkamer. Voor de intracorneale entingen werd verdunning 10^{-5} gebruikt, omdat uit de vorige reeks was gebleken, dat bij gebruik van verdunning 10^{-6} alle konijnen, wanneer zij slechts lang genoeg in leven bleven, binnen 9 maanden waren genezen, hetgeen voor de beoordeeling van de therapie niet wenschelijk was. Daar de proeven in November 1927 werden afgesloten, konden de dieren slechts gedurende 16 maanden na de enting worden geobserveerd, hetgeen echter wel voldoende bleek tot het vormen van een oordeel over het beloop van de ontsteking.

Behalve bij de konijnen No. 38 en 39, die 2 weken na de enting stierven, nog voordat zich oogverschijnselen hadden vertoond, zijn alle hoornvliesentingen na 2 weken opgekomen in ongeveer gelijke mate, als een infiltraatje, dat zich spoedig uitbreidde tot een dik parenchymateus, vaatrijk, spoedig ulceerend infiltraat in het quadrant waar de injectie had plaats gehad. Slechts bij No. 41 R. kwam het niet tot ulceratie, zoodat hier de cornea-aandoening met slechts één kruisje werd aangeduid en No. 44 R. kreeg drie kruisjes, omdat hier een bijzonder dik infiltraat aanwezig was met oedeem en vaatingroei in het geheele hoornvlies. Dit konijn stierf reeds na 6 weken. No. 35 R. vertoonde bij de genezing een combinatie van verschillende bijzonderheden, welke in de volgende hoofdstukken nog nader zullen worden beschreven, maar die hier toch even genoemd mogen worden, namelijk: 1. een verschuiving van het limbus-pigment in de richting van het hoornvlies-centrum, 2. opheldering van de hoornvliesvlekken langs de vaten, 3. een diepe afzetting van goud in de maculae corneae, afkomstig uit het intraveneus ingespoten sanocrysine, 4. een boogvormige zone van kristalafzetting, of althans van kristalachtige glinstering, om het aangedane hoornvliesdeel, (plaat No. II) [1]).

De andere hoornvliesentingen gaven verder geen opmerkelijke bijzonderheden meer te zien; al deze oogen genazen in 4 tot 8 maanden, behalve No. 42 R., dat nog langen tijd een klein omschreven

---

[1]) Dit konijn werd gedemonstreerd op de, in December 1926 te Amsterdam gehouden, vergadering van het Nederlandsch Oogheelkundig Gezelschap.

nfiltraatje bleef vertoonen en No. 37 R. en 40 R., waar na 16 maanden nog meerdere infiltraatresten bestonden, die echter ook langzamerhand kleiner werden.

De oogkamer-entingen gaven weer een wisselend beeld te zien. Allereerst vallen No. 38 en 39 af daar deze konijnen na twee weken stierven, nog voordat oogverschijnselen waren opgetreden. No. 41 L. heeft merkwaardigerwijze in de 8 maanden gedurende welke het werd geobserveerd, in het geheel geen ontstekingsverschijnselen vertoond; hier is de infectie met tuberkelbacillen dus niet geslaagd. No. 36 L., dat den langsten incubatietijd vertoonde, heeft nog een lichte infectie doorgemaakt; 7 weken na de enting ontstond namelijk eenige pericornaele roodheid en troebeling van het kamerwater zonder eenig verschijnsel aan de iris, terwijl drie weken later aan het oog geen afwijkingen meer te zien waren. Dit is wel de lichtste vorm van oogtuberculose na enting in de voorste oogakmer, die men zich denken kan. Een iets sterkeren, maar toch nog uiterst geringen graad van oogtuberculose vertoonde No. 35 L. Hier begonnen de ontstekingsverschijnselen, afgezien van een lichte infiltratie van het steekkanaal in het hoornvlies, met een lichte troebeling van het kamerwater, een week later gevolgd door een klein tuberkeltje, kleiner dan een speldeknop, in de iris, terwijl nog een week later een dergelijk knopje vlak naast het eerste ontstond en den volgenden dag aan de tegenoverliggende zijde van den pupilrand weer een uiterst fijn knopje — als een speldepunt — werd waargenomen, dat in enkele dagen geheel verdween. De beide andere knobbeltjes bleven, zonder verdere verschijnselen te geven eenige weken zichtbaar en verdwenen toen langzamerhand onder achterlating van een grijs litteekentje in het voorste blad van de iris, een iets ingezonken roodepigmenteerde plek, die duidelijk grooter was dan het oppervlak van de beide knopjes tezamen. Bij zeer nauwkeurig toezien met sterke vergrooting bleek toen, dat in de iris nog meerdere dergelijke grijze vlekjes bestonden, alleen waren deze buitengewoon klein en slechts moeilijk waarneembaar, zoodat hun aantal niet goed te tellen was. Men moet wel aannemen, dat hier talrijke, uiterst kleine, iristuberkels hebben bestaan, die ondanks herhaalde nauwkeurige

observatie aan de waarneming zijn ontsnapt en die zich pas kenbaa maakten aan de fijne gedepigmenteerde litteekens, die zij in d bruine iris achterlieten. Merkwaardigerwijze verdwenen langzame hand deze vlekjes weer, zoodat een jaar na de enting nog slecht van de grootste iets te zien was, de kleinere waren in het geheel nie meer terug te vinden. Deze waarnemingen komen geheel overee met de beschrijving van Meisner en Uchida [1]): „Schon klinisch wa es aufgefallen, dass die anfangs sehr deutlichen Narben der Iris die als weissliche unregelmässige gezackte Sternchen manchmal di ganze Membran übersäten, selbst wo sich manche der vorhergegange nen Knötchen der Wahrnehmung entzogen hatten, gegen da Lebensende völlig verschwanden."

De andere oogen van deze reeks vertoonden verder in meerder of mindere mate het gewone beeld met iris-knobbels, Descemet beslag, exsudaten in den kamerhoek, enz. No. 40 L. kreeg bovendie aan den limbus een knobbel, die zich uitbreidde tot boon-groott en waarin meerdere afzonderlijke gele en grijs-gele haarden te zie waren, te midden waarvan later een uvea-prolaps optrad, zooda het oog als verloren werd beschouwd. No. 42 L. waarin eerst ee groot aantal irisknobbels optraden, genas langzamerhand op éé dik plekje in de iris na, doch later (na beëindiging van de sanocrysine behandeling) breidde de ontsteking zich weer uit, zoodat het hoorn vlies troebel werd, een groote bloemkoolachtige tumor in de iri ontstond en de lens cataracteus werd.

Overzien wij nu de vijf reeksen van entingen, dan blijken de hoorn vlies-infecties een korteren incubatietijd te vertoonen dan die va de voorste oogkamer, namelijk voor de eerste: 1 tot 4 weken, ge woonlijk 2 weken, en voor de laatste: 1 tot 7 weken, gewoonlij ongeveer 4 weken. Daarbij treft de regelmatigheid van het proce bij de hoornvlies-entingen, zoowel wat betreft de intensiteit me betrekking tot de sterkte der gebruikte bacterie-emulsie, als d

---

[1]) Meisner und Uchida. Friedmannsche Schutzimpfung und Hornhau Vorderkammer-Infektion beim Kaninchen. Arch. f. Augenheilk., Bd. 89, 192 p. 178 (197).

nderlinge gelijkenis bij gebruik van eenzelfde hoeveelheid tuberkel-
acillen. Dit kan niet gezegd worden van de oogkamer-entingen;
ierbij kreeg ik bij gebruik van eenzelfde bacterie-emulsie in heftig-
eid zeer uiteenloopende vormen van oogontsteking. Afgezien van
enige gevallen, waarbij de proefdieren spoedig na de enting stierven,
oordat zich nog oogverschijnselen hadden vertoond, is in twee
evallen de infectie niet geslaagd, nl. bij No. 41 L., waar het oog
de 16 maanden, gedurende welke het geobserveerd werd, geen
wijking heeft vertoond en No. 32 L., waar eerst na 5 maanden
erschijnselen optraden van een iritis, die men zich het best kan
enken als haematogeen te zijn ontstaan. Van uiterst lichte vormen
t zeer snel destrueerende vormen van oogtuberculose deden zich
evallen voor, waarbij echter steeds de iristuberkels met de exsudaten
de voorste oogkamer het ziektebeeld beheerschten. Al naar gelang
e ontstekingsverschijnselen langzamerhand afnamen, dan wel zich
eeds verder uitbreidden, genas het oog of ging het verloren. In
oeverre de behandeling met sanocrysine invloed kan hebben gehad,
l in het volgende hoofdstuk worden besproken.

Van de, in het hoornvlies geënte, oogen ging slechts één totaal
erloren, namelijk het oog, dat met de sterkste concentratie (10^{-4})
as geinfecteerd. Alle andere hoornvliesinfecties waren aan het
nd van den observatietijd òf genezen, òf nog in meerdere of mindere
ate actief. Opmerkelijk is daarbij de snelle genezing van het oog
9 R., dat met verdunning 10^{-6} van de bovine tuberkelbacillen-
nulsie was geënt. Dit was het oog, dat genas na perforatie van
et hoornvlies; hoewel hier dus een ernstige infectie bestond, was
et oog na 5 maanden genezen, in korteren tijd dus dan één van
e andere oogen van zijn reeks. Tabel 1 bevat genezingen na 3 en
a 4 maanden, doch dit waren entingen met humane tuberkel-
acillen, en No. 10 L. in tabel 2 was na 4 maanden genezen, doch
t was een enting met verdunning 10^{-8}, zoodat slechts het oog
o. 45 R. van tabel 5, dat in 4 maanden genezen was, No. 19 R.
snelheid van genezing overtrof. Men zou hierin een aanwijzing
unnen zien voor het nut van kunstmatige perforatie, splijting
olgens Saemisch, van de diepe hoornvlieszweer.

Ik wil hier nog vermelden, dat terwijl Meisner en Uchida [1]) bi
bijna al hun proefdieren na genezing van de ontsteking een atrophi
van de papil konden waarnemen, deze in mijn gevallen, ook bi
mikroskopisch onderzoek niet werd gevonden. Zij vermelden nie
op welke verschijnselen de atrophie werd gediagnostiseerd en o
daarbij ook atrophie der mergvlammen werd waargenomen; daa
de kleur van de papilla nervi optici bij het konijn, in verband me
het ontbreken van de lamina cribrosa en het aanwezig zijn va
merghoudende zenuwvezels, normaliter reeds wit is, lijkt mij de diag
nose van atrophie hier in vivo moeilijk te stellen.

Bij de oogkamer-entingen zijn meerdere oogen te gronde gegaan
doch ook verscheidene genezen; bij de bespreking van de sano
crysine-behandeling komen wij hierop nog terug. Van de konijnen
die beiderzijds in het hoornvlies werden geënt, is naar verhoudin
een iets grooter aantal blijven leven, dan van de konijnen die bei
derzijds in de voorste oogkamer werden geënt, doch de verhoudin
is niet zooals in tabel 1, waar de konijnen met hoornvlies-infectie
alle zijn blijven leven en die met oogkamer-infecties alle zij
gestorven.

Vergelijken wij ten slotte nog de hoornvlies-entingen met d
oogkamer-entingen, dan treft het feit, dat de eerste bij een groote
aantal tuberkelbacillen en een korteren incubatietijd toch zoovee
beter genezen dan de tweede. Ter verklaring van dit verschijnse
zou men kunnen denken, dat, wanneer zich een hoornvlieszwee
vormt, de tuberkelbacillen naar buiten zouden worden uitgestooten
Doch ook al treedt geen ulceratie op en ontstaat er slechts een di
infiltraat met pannus, dan verloopen deze gevallen geenszins ernstiger
Integendeel zou men zelfs kunnen meenen, dat bij enting in de voorst
oogkamer de tuberkelbacillen langs de normale afvoerwegen van he
kamerwater wel zeer gemakkelijk zouden kunnen worden afgevoerd
Ook in de toegankelijkheid van het weefsel voor de afweerstoffe

---

[1]) Meisner und Uchida. Friedmannsche Schutzimpfung und Hornhaut
Vorderkammer-Infektion beim Kaninchen. Archiv f. Augenheilk., Bd. 89, 192
pag. 178 (199).

it het bloed kan de verklaring niet gelegen zijn, daar de betrekkejke afgeslotenheid van het hoornvlies — althans van het normale aatlooze hoornvlies — van den bloedsomloop bekend is, terwijl i het kamerwater reeds bij geringe ontsteking of irritatie eiwittoffen en daarmede anti-lichamen uit het bloed overgaan. Een nder verschilpunt is nog hierin gelegen, dat de bacillen in het oornvlies grootendeels op de plaats van injectie en haar naaste mgeving blijven liggen, terwijl in de voorste oogkamer de bacillen ch over den geheelen wand kunnen verspreiden. Doch waarom it laatste een zooveel slechtere prognose zou geven is niet gemakelijk in te zien. Ook andere verschilpunten tusschen hoornvlies i iris, zooals b.v. verschillen in temperatuur, in zuurstofgehalte, iz. enz. kunnen geen eenvoudige verklaring van het genoemde erschijnsel geven, zoodat wij hier slechts kunnen spreken, zooals ouwens reeds door vele onderzoekers werd gedaan, van een bijondere affiniteit van den tuberkelbacil voor de uvea. Hoewel deze ffiniteit dus in het geheel niet is verklaard, kent men toch ook an andere microben opmerkelijke affiniteits-verschillen ten opchte van verschillende weefsels. Men denke b.v. slechts aan de ischadelijkheid van het lyssavirus bij inbrengen in de buikholte genover de groote gevaarlijkheid van het virus in een zenuw, aan de uitgesproken organotropie van den malaria-parasiet in jn verschillende ontwikkelingsstadia, of ook aan het electief verogen van trichinen, die, in het bloed circuleerende, plotseling den pillairwand doorboren, zoodra een dwars-gestreepte spier is beikt. En hoe karakteristiek is ook niet de proef van Nocard: injicieert en lyssa-virus in de carotis dan ontstaat hondsdolheid, injicieert en in de art. cruralis dan ontstaat immuniteit.

Baumgarten[1]) spoot zeer virulente bovine tuberkelbacillen in de ethra van konijnen en zag daarbij, behalve het primair affect in aas en prostata met lymphklierzwelling in het bekken en achter het

---

[1]) P. von Baumgarten. Über den Beginn und das Fortschreiten des tuberkuen Prozesses bei der Lungenphthise. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., . 69, pag. 27, 1921.

peritoneum, de tuberkuleuze afwijkingen het eerst ontstaan in d alveolen van de longtoppen en daarna ook in de nierschors. Hij noem dus de longtoppen en de nierschors praedilectie-plaatsen voor tube culose, doch reeds Stock noemde ook de uvea daarbij. En met eve zooveel reden als Baumgarten, die, sprekende over de localisati in de long, op poëtische wijze de gevoelens van den tuberkelbac vertolkt: „Wie die Raupen die weichen Blätter des Baumes zu Befriedigung ihres Nahrungsbedürfnisses aufsuchen und die harte Äste und Zweige verschonen, so wählen sich auch die Tuberkel bacillen die zarten, saftigen Alveolen für ihre erste Niederlassun in den Lungen aus.", zou men kunnen zeggen dat de tuberkelbac ook de duistere diepten van de iris-crypten verkiest boven de klar helderheid van het hoornvlies.

HOOFDSTUK II.

Sanocrysine-behandeling.

A. Literatuur.

H. Møllgaard zet in zijn boek „Chemotherapy of tuberculosis", 924, de bezwaren uiteen, die hij heeft tegen de oudere goud-prae-araten, voornamelijk tegen het krysolgan, als geneesmiddel tegen uberculose en beschrijft welke overwegingen hem ertoe leidden de n 1845 door Fordos en Gélis gevonden goudverbinding nader te onder-oeken. Hij kwam daarbij niet alleen tot een andere chemische ormule dan Fordos en Gélis, maar ook tot een betere en meer voor-eelige bereidingswijze, waarvan hij het product liet inschrijven nder den naam: „sanocrysin."

Deze stof voldeed aan eenige eischen, die Møllgaard in beginsel neende te moeten stellen aan een stof, die als chemotherapeuticum e bacteriën in het organisme direct zou moeten aantasten. Het anocrysine namelijk:

1. lost gemakkelijk in water op,
2. diffundeert snel door een dierlijke membraan (omentum van et kalf),
3. bevat in oplossing het goud in een complexion (geringe giftig-eid),
4. vormt in 1% oplossing in serum van 40° C. in 24 uur geen eerslag,
5. gaat met H_2O_2 in alcalische oplossing quantitatief over in etallisch goud en natriumsulfaat (geen giftige splitsingsproducten).

In tegenstelling met b.v. het krysolgan, werd het sanocrysin eerst uitvoerig bij dieren in zijn werking op de experimenteele tuber culose onderzocht en wel met zulk een gunstig resultaat, dat in ver schillende klinieken, eerst in Denemarken en sindsdien ook in vel andere landen het sanocrysine bij menschelijke tuberculose wer toegepast. De resultaten daarvan liepen aanvankelijk nogal uiteen doch nu men langzamerhand een beter overzicht heeft gekrege over de tot nog toe opgedane ervaringen [1]) kan men wel zeggen, da sanocrysine in bepaalde gevallen inderdaad een goede werking ka uitoefenen. Deze ondervinding is vrijwel uitsluitend opgedaan bi longtuberculose; de enkele mededeelingen over toepassing bij oogtuber culose zal ik nog nader bespreken. Bij de studie van de literatuu moet men wel onderscheid maken tusschen de eerste periode van d sanocrysine-behandeling, waarbij hooge doses werden gebruikt on een zoo snel en grondig mogelijke sterilisatie van de tuberculeuz haarden te verkrijgen, en het latere, tegenwoordige tijdperk, waari men met kleine doses begint en slechts langzaam opklimt. In d eerste periode zijn gevallen medegedeeld van zeer opmerkelijke e snelle genezing, zooals ervaren clinici tevoren nog nooit hadden waar genomen, doch daarnaast kwamen gevallen voor, die in het gehee geen invloed van de sanocrysine-inspuitingen schenen te onder vinden, naast gevallen, zelfs van betrekkelijk lichte longtuberculose die onder invloed van de behandeling kwamen te sterven. Hier wa dus blijkbaar ook het serum, dat Møllgaard bereid had tegen d tuberculine-shock — die soms schijnt te ontstaan door het vrijkome van giffen uit de uiteenvallende tuberkelbacillen — niet bij macht de patienten te redden. Men werd toen voorzichtiger met de dosee ring, zoodat men tegenwoordig heftige reacties heeft leeren vermijde en het serum slechts bij uitzondering noodig heeft.

Betreffende de keuze van de patienten wordt vrij algemeen aan gegeven, dat het beste resultaat te verwachten is bij de versche

---

[1]) Men zie de literatuur-opgave van het, door de Dansk Chemo-Therapeutis Selskab uitgegeven, overzicht: Sanocrysin, second report on experimental an clinical results, 1927.

acute, exsudatieve processen, terwijl als contra-indicaties o.a. worden genoemd: sterke intoxicatie met kachexie en hooge koorts, darm-uberculose, nephritis, meningitis, ernstige beentuberculose, oog-uberculose. Het schijnt echter dat men uit de uitgebreidheid van het ziekteproces niets kan voorspellen omtrent de heftigheid van reactie op de sanocrysine-inspuitingen; deze schijnt veeleer af te hangen van de eigenschappen van de tuberkelbacillenstam. Zoo bleken in de proeven van Madsen en Mørch [1]) de met zwak-virulente bacillen geënte konijnen, waarvan vrijwel uitsluitend de longen waren aange-daan, veel sterker op sanocrysine te reageeren dan de met sterk-viru-ente bacillen geënte dieren, waarvan ook de nieren, milt, lever, enz. waren aangetast. Deze reacties waren het duidelijkst te bemerken aan het gewichtsverlies van de dieren, doch in enkele gevallen traden zelfs shock-verschijnselen op, waarbij het serum goede diensten bewees. Naarmate de behandeling voortschreed verminderden de reacties. De met sterk-virulent materiaal geënte dieren verdroegen niet alleen hoogere doses sanocrysine zonder reactie, maar behoefden deze ook voor hun genezing. Uit deze proeven, waarvoor honderden konijnen werden gebruikt, blijkt dus reeds dat verschillende stam-men verschillend op sanocrysine kunnen reageeren en ook in vitro deden zich opmerkelijke verschillen voor, zooals trouwens reeds door Møllgaard in zijn boek (pag. 30) was aangegeven. Madsen en Mørch verrichtten namelijk ook proeven over de ontwikkeling-remmende en de doodende werking van sanocrysine op de tuberkel-bacillen-cultuur en daarbij kwamen zeer groote verschillen aan het licht in de benoodigde concentraties van het sanocrysine in de voe-dingsbodems. Deze concentraties liepen uiteen van 1 : 25 tot 1 :500000 en wel bleken de, in de dierproeven gebruikte, bovine tuberkelbacillen minder gevoelig voor sanocrysine te zijn dan de humane stammen, en in het algemeen de oude laboratorium-stammen ook minder ge-

---

[1]) Th. Madsen en J. R. Mørch. Traitement par la sanocrysine de la tuber-culose expérimentale. 1. Tuberculose des lapins. Acta tuberculosea scandina-vica, Vol. 2, Fasc. 2, 1926.

voelig dan de versche cultures. Calmette, Boquet en Nègre [1]) vonden voor den bovinen stam Valée op 5% glycerine-bouillon in het geheel geen groei bij een sanocrysine-concentratie van 1 : 1000, verzwakten groei bij 1 : 10.000 en 1 : 100.000, en even sterken groei als in de contrôle-buizen bij 1 : 1.000.000.

Doch niet alleen de aard van den stam, ook de soort van den voedingsbodem bleek van grooten invloed. In eenige proeven werd ook aangetoond dat het sanocrysine, toegevoegd aan een voedingsbodem, hieruit door dialyse niet meer is te verwijderen, zooda Madsen en Mørch veronderstellen, dat het sanocrysine zich hier niet in vrijen toestand bevindt, doch zich op eenigerlei wijze aan de bestanddeeelen van het milieu heeft gebonden. Wanneer moch blijken dat een dergelijke binding ook in het bloed plaats vindt, dan zouden de door Møllgaard genomen proeven over de diffusie-snelheid van sanocrysine dienen te worden herhaald met serum als oplosmiddel.

Op nog een ander merkwaardig verschijnsel vestigen de genoemde schrijvers de aandacht. Zij vonden namelijk, dat de bacillen in de cultuur het goud tot zich namen en wel op verschillende wijze, zoo dat sommige koloniën een chocolade-bruine kleur aannamen, andere koloniën zich echter blauw-groen of grijs-zwart kleurden. Zij meenen dat dit zou kunnen wijzen op het ontstaan van verschillende splitsingsproducten uit het sanocrysine of zijn verbindingen, zoodat men ook in vivo met de mogelijkheid van verschillende en verschillend giftige splitsingsproducten zou moeten rekening houden. Ook van klinische zijde is herhaaldelijk op het waarschijnlijke ontstaan van giftige tusschenproducten de aandacht gevestigd. [2]).

Het zij mij vergund nog één interessante vondst uit deze, zoo bijzonder lezenswaardige, studie van Madsen en Mørch te mogen noemen namelijk het verschijnsel, waargenomen bij een geheele reeks konijnen dat sanocrysine-behandeling geen effect heeft, wanneer zij begonnen

---

[1]) Rev. de la tubercul., Bd. 7, Nr. 2, p. 169, 1926.

[2]) B.v. door C. H. Würtzen. Recherches sur les effets de la sanochrysine Kopenhagen, 1926.

wordt tegelijk met de injectie van de tuberkelbacillen. De eerste sanocrysine-injectie schijnt hier dus de gunstige werking van de volgende injecties te kunnen verhinderen.

Zonder in te gaan op de moeilijkheden van de klinische toepassing van sanocrysine, heb ik hier eenige problemen aangeduid, die zich reeds voordoen in het dier-experiment en zelfs bij proeven in vitro. Doch wat ook in den toekomst verdere onderzoekingen mogen opleveren, voorloopig ligt de waarde van het sanocrysine-onderzoek hierin, dat het de mogelijkheid van een chemisch aangrijpen van de tuberkelbacillen in het organisme wederom heeft naar voren gebracht. Møllgaard heeft met groote kracht dit onderzoek doorgevoerd en daarmede goede perspectieven geopend.

Het is daarbij slechts van secundair belang of het sanocrysine als zoodanig de bacillen aantast, dan wel of hier nog bepaalde omzettingen in het bloed of in de weefsels plaats vinden, zooals dat ook bij de werking van het neo-salvarsan op de syphilis-spirochaeten wordt aangenomen. Door zijn werk heeft Møllgaard een nieuwe periode in het onderzoek van het tuberculose-probleem ingeluid en daarmede een belangrijke bijdrage gegeven voor de groote taak, die Virchow in 1848 formuleerde in de woorden: „Es ist die Aufgabe der Menschheit die Tuberkulose zu überwinden."

Over sanocrysine-behandeling bij oogtuberculose is weinig geschreven. Møllgaard vermeldt in zijn boek (pag. 153-156) dat bij twee van de kalveren, die intraveneus met tuberkelbacillen waren ingespoten, in het rechter oog iris-tuberkels ontstonden. Sanocrysine werd eerst intraveneus gegeven en later in het zieke oog ingedruppeld in 5%-oplossing 3 maal per dag gedurende 16—19 dagen. De tuberkels verdwenen geheel. Daarna trachtte hij bij konijnen met experimenteele oogtuberculose den invloed van sanocrysine na te gaan, doch kwam daarbij niet tot: „any definite result, the whole question of chemotherapeutical treatment of eyes being very difficult."

Van deze proeven noemt hij ook slechts twee konijnen, die beiderzijds in de voorste oogkamer waren geënt, de één met 20.000 T. B. cultuur Y, de ander met 1.000.000 T.B. cultuur L. Bij ieder van deze

konijnen werd één oog behandeld met indruppeling van 5%-sano-crysine-oplossing en serum, welk oog dan genas, terwijl het andere oog aan de tuberculose te gronde ging. Møllgaard zegt verder dat in gevallen van zeer ernstige oogtuberculose, verkregen door injectie van één of twee miljoen sterk virulente tuberkelbacillen in de voorste oogkamer, de behandeling — locaal of intraveneus — dikwijls een bijna totale toxische destructie van de oogen veroorzaakte. Soms zwol het tuberculeuze oog tot twee maal zijn oorspronkelijke grootte, er ontstonden bloedingen in iris en glaslichaam en de cornea werd groen melkachtig en soms ulcereus. Serum gaf slechts in enkele gevallen voldoende resultaat. Voorloopig raadde Møllgaard dus den clinicus zeer voorzichtig te zijn met sanocrysine bij de ernstiger vormen van oogtuberculose. Het is jammer, dat de ziektegeschiedenissen van deze konijnen niet zijn weergegeven, want gaarne zou men b.v. na gaan of de beschreven verschijnselen nooit bij de niet-behandelde gevallen werden waargenomen; zooals de proeven nu zijn medegedeeld kan men er op geenerlei wijze eenig effect van het sanocrysine in be speuren, zoomin ten gunste als ten ongunste.

Ook Prof. K. K. K. Lundsgaard [1]) nam in tuberculeuze oogen reactie op intraveneuze injectie van sanocrysine waar. Helaas kon ik slechts een referaat [2]) van zijn mededeeling bereiken en daarin staat dienaangaande slechts: „die Reaktion nach einer starken Injektion konnte das Auge fast sprengen" en iets verder: „Oft sah man auch hier eine starke Reaktion, die den Zustand zu ver schlechtern schien." In hoeverre hier inderdaad drukverhooging is waargenomen, die het oog zou hebben kunnen doen springen, blijkt niet duidelijk. Verder vermeldt ook Krusius haardreacties te hebben waargenomen na subconjunctivale inspuiting van sanocrysine (zie pag. 40). Persoonlijk heb in in mijn gevallen nooit een duidelijke

---

[1]) K. K. K. Lundsgaard. Untersuchungen über Sanocrysin in der Ophthalmologie. Vortrag in der mediz. Gesellsch. zu Kopenhagen, 29 Okt. 1924 und in der Dän. mediz. Gesellschaft, 13 Mai 1924. Hospitalstidende 1925.

[2]) Acta ophthalmologica Vol. III, Fasc. 3 1926, pag. 298. en Zentralbl. f. d. ges. Ophth., Bd. XVII, H. II, S. 637, 25 Jan. 1927.

aardreactie na intraveneuze of locale toepassing van sanocrysine unnen waarnemen.

K. Se.her en C. H. Würtzen deelen op pag. 187 van Møllgaard's Chemotherapy of tuberculosis" over reactie van g e z o n d e oogen op ntraveneuze sanocrysine-injectie het volgende mede: „As ophthalnologic reaction we have found swelling and oedema of the eyes ither coincident with the erythema or isolated, and the changes ometimes have been so strong as to display the picture of a conderable purulent conjunctivitis." In zijn boek „Recherches sur les ffets de la sanochrysine," 1926, p. 40, zegt Würtzen hierover: „Assez ares aussi la rougeur et l'augmentation de sécrétion de la conjonctive ointes parfois à un léger oedème de la paupière. Les symptômes sont eu marqués dans la plupart des cas et peuvent se développer sans xanthème concomitant, mais d'autres fois ils apparaissent conjoinement avec un exanthème, et l'aspect morbide peut devenir alors elui d'une conjonctivite même sérieuse, avec tous ses ennuis."

In de onlangs verschenen publicatie van Carsten Edmund [1]) wordt it onderwerp nog afzonderlijk behandeld. Hij vond op 33 patienten 0 patienten, die een phlyctaenulaire conjunctivitis van verschillende ntensiteit kregen en 10 patienten met een palpebrale conjunctivitis, ie wisselde van catarrhaal tot pseudo-membraneus. Vijf van deze atienten vertoonden een combinatie van beide aandoeningen. De erste vorm wordt door Carsten Edmund voor tuberculo-toxisch ehouden en de tweede wellicht voor een metaal-vergiftiging. Bovenien nam hij in 3 gevallen een lichte aanduiding van neuritis optica aar, doch deze bleef twijfelachtig.

Lundsgaard vermeldt verder, dat in zijn proeven bij kalveren, onijnen en menschen het sanocrysine na indruppeling in de conunctivaalzak niet, of slechts in minimale hoeveelheid, in het kamerater kwam. Door injectie van 1—10 millioen bovine tuberkelbacillen de voorste oogkamer kon hij een lichte (?W.P.) iristuberculose erwekken, waarvan echter geen enkel geval tot genezing kwam,

---

[1]) Carsten Edmund, Reactions of normal eyes in patients treated with nocrysin. Acta Ophthalmologica., Vol. IV, Fasc. 3, p. 237, 1927.

ook niet bij indruppeling of intraveneuze injectie van sanocrysine. Bij menschen behandelde hij drie gevallen van tuberculeuze iridocyclitis met sanocrysine: het eerste met intraveneuze injecties + indruppeling, hier was na eenige maanden de irisknobbel verdwenen; het tweede werd twee maanden lang 3-maal daags met 5%-sanocrysine-oplossing ingedruppeld zonder resultaat, en bij het derde moest op grond van prikkelings-verschijnselen de behandeling opgegeven worden. Een geval van tuberculeuze scleritis werd 2 maanden lang ingedruppeld en bij het eind van de behandeling ulcereerden de knobbels, ledigden zij zich en genazen zij. Een geval van tuberculeus traanzaklijden werd gedurende 3 weken dagelijks met sanocrysine-oplossing ingespoten zonder resultaat.

Krusius [1]) behandelde zijn gevallen van experimenteele quantitatieve iris-tuberculose en cornea-tuberculose bij konijnen met subconjunctivale injecties van 5%-sanocrysine-oplossing in een hoeveelheid van 25 mgr. sanocrysine per K.G. levend gewicht en kwam tot de volgende conclusies:

1e. locale onschadelijkheid aan het tuberculose-vrije oog van een tuberculose-vrij dier,

2e. locale onschadelijkheid aan het gezonde oog van een dier met eenzijdige oogtuberculose,

3e. voorbijgaande locale prikkelingsverschijnselen en haardreactie aan het tuberculeuse oog met slechts vertraagde en geringe toxische werking van hier uit op het geheele organisme,

4e. geen steriliseerende werking op de locale oogtuberculose (een relatieve bactericide werking waarschijnlijk, doch de phase van relatieve stagnatie van het ziekteproces wordt gevolgd door een phase van hernieuwde sterkere progrediëntie),

5e. een specifieke, slechts electief op den tuberkelbacil gerichte chemotherapeutische steriliseerende werking van het sanocrysine schijnt onwaarschijnlijk; een katalytische het ge-

---

[1]) Krusius. Sanocrysin-Versuche bei experimenteller Augentuberculose. Deutsche Ophthalm. Gesellsch., Heidelberg, 1925.

heele immuniteits-complex beinvloedende werking van het metaalzout daarentegen waarschijnlijk.

Verder moet ik nog de proeven van Sigurd Werner [1]) noemen. Hij ebruikte twee methoden om goud in het oog aan te toonen, namelijk én, waarbij men een thalliumnitraat-kristal met een druppel van le te onderzoeken vloeistof in aanraking brengt, terwijl men tege-ijkertijd door middel van een microscoop toeziet of een neerslag ntstaat, en de andere, waarbij men een druppel van de te onder-oeken vloeistof op een porceleinen of een glazen plaat indampt en itgloeit, zoodat zich, indien goud aanwezig is, een violette goudspie-el afzet. De gevoeligheid van beide reacties was even groot en wel on Werner het goud in een zuivere sanocrysine-oplossing van : 100.000 nog aantoonen, terwijl in een oplossing, die ook kamer-vater bevatte, de gevoeligheid was gedaald tot 1 op eenige duizenden.

Van een geënucleëerd oog, dat eenigen tijd in een sanocrysine-plossing had gelegen, gelukte het niet, goud in het binnenste van et oog aan te toonen, wel in de sclera. In twee gevallen gelukte het iet 6½ en 7 uur na een subconjunctivale injectie van 1cc. 1%-sano-rysine-oplossing goud in het kamerwater aan te toonen.

Op patienten paste hij het sanocrysine toe in den vorm van:

1e. inspuitingen in den tuberculeuzen haard bij tuberculosis conjunctivae en lupus.

2e. oogbadjes bij keratitis, scleritis en chorioiditis tuberculosa,

3e. subconjunctivale injectie bij keratitis, scleritis en chorioiditis tuberculosa,

4e. injectie in het glasvocht bij granuloom in de kamerbocht (na vergeefsche toepassing o.a. van oogbadjes en subconjunctivale injecties).

Uit deze 10 gevallen trekt Werner de volgende conclussie:

1e. In het meerendeel van de gevallen kon geen noemenswaardige therapeutische werking worden bemerkt.

---

[1]) Sigurd Werner. Einige klinische Sanocrysinversuche bei Augentuberkulose. cta Ophthalmologica, Vol. III, Fasc. III, 1926, pag. 245.

2e. In eenige gevallen trad verbetering op, maar niet sneller dan in dergelijke gevallen bij gewone behandeling dikwijls bereikt wordt.

3e. In een paar gevallen trad een in het oog loopende achteruitgang op en wij konden ons niet aan den indruk onttrekken, dat de locale sanocrysine-applicatie het tuberculeuze proces versneld had.

Ook Noceti [1]) gebruikte sanocrysine-oplossingen in den vorm van oogbadjes en van subconjunctivale en intrabulbaire injecties. Hij zag bij tuberculose van de conjunctiva (2 gevallen) geen resultaat, een geval van keratitis tuberculosa ging na 3 injecties slechter, zoodat de behandeling gestaakt moest worden. Twee oogen met iritis, waar in het glasvocht sanocrysine werd ingespoten, gingen verloren, twee gevallen van chorioiditis kregen 4—16 subconjunctivale injecties en verbeterden, en drie gevallen van scleritis genazen na 5—8 injecties.

Ten slotte moet ik nog een onlangs verschenen mededeeling van Abramowicz [2]) noemen, waarvan ik bij mijn eigen proeven helaas geen gebruik meer heb kunnen maken. Het gelukte hem door middel van iontophorese sanocrysine (of althans goud) in de voorste oogkamer te brengen. Gebruikte hij b.v. bij een konijn een oplossing van 2%-sanocrysine en een stroom van 2 milli-ampère gedurende 15 minuten, dan kon hij in het hoornvlies, het kamerwater en de iris goud aantoonen in hoeveelheden overeenkomende met sanocrysine-oplossingen van 1 op 12.000, 1 op 8.000 en 1 op 20.000. Deze waarden verkreeg hij door de te onderzoeken stof in te dampen en te verbranden op een porceleinen schaal en de verkregen kleur te vergelijken met evenzoo behandelde oplossingen van bekende sterkten. Indien deze waarden bij nauwkeuriger chemisch onderzoek bevesti-

---

[1]) Noceti, Adolfo. Das Sanocrysin in der Tuberkulose des Auges. Rev. méd. latino-americ., Jg. 11, Nr. 129, S. 1586, 1926. ref. Zentralbl. f. d. ges. Ophth. Bd. 17, H. 13, p. 184, 1927.

[2]) I. Abramowicz. De l'introduction dans l'oeil de la sanocrysine à l'aide de l'ionisation. Archives d'opht., Tome 44, No. 1, pag. 48., Janvier 1927.

ing mochten vinden, zouden verdere proeven, vooral ook over het nerapeutisch effect van deze methode, van veel belang zijn.

B. Eigen proeven.

Na het verschijnen van het boek van Møllgaard ging ik er spoedig oe over de werking van sanocrysine-indruppeling op het konijnen-og te onderzoeken. Allereerst trachtte ik het goud-gehalte van het amerwater te bepalen na indruppeling van sanocrysine-oplossing n den conjunctivaalzak. Op aanwijzing van Prof G. Hondius Boldingh ebruikte ik als reagens een oplossing van tinchloruur, zooals is aan-egeven in het boek van Claassen, Ausgewählte Methoden der analy-sche Chemie, deel II pag. 240. Later bleek ook Kurosu [1]) in zijn roeven met sanocrysine het tinchloruur met succes als reagens te ebben gebruikt.

Na eenig zoeken van de meeste geschikte werkwijze gelukte het nij nog in 0,5 c.c. sanocrysine-oplossing van 1 : 1.000.000 in physio-gische zout-oplossing het goud aan te toonen. Voor een quanti-atieve bepaling werd bij 0,5 c.c. van de te onderzoeken goud-op-ssing 0,5 c.c. van een 0,50%-tinchloruur-oplossing gevoegd, het engsel gedurende een half uur in kokend water verhit, daarna ge-entrifugeerd en de kleur van het neerslag bij opvallend daglicht ergeleken met de kleuren, die verkregen werden bij reactie op op-ssingen van bekende sterkten.

Als voorbeeld vermeld ik een, op 6 April 1925 genomen, proef: an een normaal konijn werd het rechter oog na het aanleggen an een ooglidhouder gedurende vijf kwartier om de 3 minuten inge-ruppeld met 5%-sanocrysine-oplossing en bovendien 4 maal met %-cocaine-oplossing, 20 minuten daarna werd na schoonspoelen van en conjunctivaalzak de voorste oogkamer met een fijn injectie-uitje gepuncteerd en daarbij 0,25 c.c. kamerwater opgezogen. aarna werd ter vergelijking het linker oog, na uitsluitende cocaine-

---

[1]) Shusaku Kurosu. Ein histochemischer Goldnachweis, u.s.w. Zeitschr. d. ges. exper. Medizin, Bd. 57, Heft 1/2, 1927, p. 77.

indruppeling, gepuncteerd en daarbij 0,3 c.c. kamerwater verkregen Deze vloeistoffen werden op de beschreven wijze behandeld, evenal eenige tegelijkertijd vervaardigde oplossingen van sanocrysine i physiologische zout-oplossing.

Onderstaande tabel geeft de uitkomst weer, waarbij de achter d kleuren aangegeven getallen betrekking hebben op de genummerd kleuren van Baumann's Neue Farbentonkarte, Verlag vo P. Baumann, Aue i. Sa., 1912. Na drie dagen in het daglicht gestaa te hebben werden de kleuren nogmaals vergeleken.

			verwarmen en centrifugeeren	na da
0,25 c.c. sanocr.-kamerwater	+ 0,5 c.c. $SnCl_2$ 1/2000		→ licht geel (591)	-
0,3 c.c. normaal kamerwater	+	idem	→ wit (W)	-
0,5 c.c. sanocr. 1 op 16.000	+	idem	→ bruin (510-511)	-
0,5 c.c. sanocr. 1 op 64.000	+	idem	→ geel (534)	-
0,5 c.c. sanocr. 1 op 256.000	+	idem	→ licht geel (527)	-
0,5 c.c. sanocr. 1 op 1.024.000	+	idem	→ zeer licht geel (526)	-

De gele kleur(No. 591) van het neerslag uit het sanocrysine-houden kamerwater was iets meer grijs van tint dan de andere gele kleuren doch lag wat betreft geel-gehalte in tusschen No. 527 en 526, zoodat wanneer men de hoeveelheid van de onderzochte vloeistof in aan merking neemt, de concentratie van het sanocrysine in het kamer water ongeveer 1 op 250.000 zou bedragen. Na drie dagen ware echter de kleuren van de vergelijkingsschaal iets teruggeloopen e die van het sanocrysine-houdende kamerwater niet, zoodat me hieruit het gehalte iets hooger zou kunnen schatten, b.v. 1 op 100.00

Om eenig idee van de waarde van dit getal te krijgen, zou men he kunnen vergelijken met de optimale therapeutische dosis van he sanocrysine bij intraveneuze injectie, die b.v. in de meergenoemd publicatie van Madsen en Mørch 20 mgr. per K.G. lichaamsgewich bedroeg. Dat is dus 2 op 100.000, een getal dat niet ver afstaat va het hierboven gevondene. Maar natuurlijk mag men deze uitkomste niet zonder meer vergelijken, het sanocrysine zal b.v. langer in he bloed aanwezig blijven dan in het kamervocht en ook zal de concen tratie in het bloed wel hooger zijn dan hierboven werd aangegeven

aar b.v. de beenderen minder sancorysine zullen opnemen dan de ndere weefsels.

Ook na intraveneuze injectie van sanocrysine heb ik getracht in et kamerwater goud aan te toonen. Na inspuiting van 40 m.gr. per .G. lichaamsgewicht wachtte ik in verschillende proeven 10 tot) minuten alvorens de voorste oogkamer te puncteeren, doch het elukte mij niet in het punctaat met zekerheid goud aan te toonen. e kleuren die ik verkreeg bij normale of volkomen genezen oogen wamen het meest overeen met die van de verdunningen 1 op 1.000.000 n 1 op 10.000.000, zoodat de waarden op de grens van de gevoelig-eid der reactie lagen. Waren de oogen kort tevoren reeds gepunc-erd of bevonden zij zich nog in een actief stadium van ontsteking an kon de reactie niet worden verricht door het hooge eiwitgehalte an het kamerwater, dat soms zelfs den geheelen inhoud van het uisje deed stollen.

In verband met het zeer verschillend en karakteristiek gedrag an diverse kleurstoffen wat betreft hun overgaan van het bloed in et kamerwater en in andere lichaamsvochten en weefsels, [1]) kan en uit de bovengenoemde proeven nog geen gevolgtrekkingen aken over het algemeene diffusievermogen van het sanocrysine het lichaam.

Den invloed van sanocrysine-indruppeling heb ik ook trachten te gaan op de met tuberkelbacillen geinfecteerde konijnenoogen. In het begin liet ik daartoe na het inbrengen van een ooglidhouder et oog gedurende een uur herhaaldelijk, b.v. om de drie minuten, druppelen met een 5%-sanocrysine-oplossing. Dit werd gedaan in ee gevallen (No. 14 R. en 13 R.) 2 dagen na de enting, in een geval o. 6 A. R.) 4 dagen na de enting en in drie gevallen 2 en 4 dagen de enting (No. 7 A. R., 18 A. R. en 17 R). In geen van deze ge-llen, waar zoowel hoornvlies- als oogkamer-entingen bij waren, lukte het het ontstaan van de tuberculose te voorkomen; wan-er de dieren niet in den incubatietijd kwamen te sterven, trad in e gevallen oogtuberculose op in niet minder ernstigen vorm dan

[1]) Men zie b.v. Hamburger, C., Ueber die Ernährung des Auges, Leipzig, 1914.

in de onbehandelde gevallen. Kon dus geen gunstige invloed bij dez wijze van toepassing worden waargenomen, schadelijke werkin werd daarentegen wel gezien. Het hoornvliesoppervlak werd name lijk dikwijls oneffen, wazig en kleurbaar en soms liet hier en daa het epitheel zelfs los, zoodat kleine defecten ontstonden. Het duurd steeds wel eenige dagen of weken voor deze verschijnselen gehee verdwenen waren. In één geval (No. 7 A. R.) trad zelfs een zeer ster oedeem van de cornea op, zoodat de enorme verdikking van he hoornvlies den indruk wekte alsof het oog uitpuilde. Het hoornvlie was oneffen van oppervlak, diffuus grijs van kleur en zag er eenigs zins vezelig uit, terwijl na indruppeling van fluoresceïne een horizon tale zone zich bleek te kleuren. Na veertien dagen was het beeld no vrijwel onveranderd, alleen groeiden aan den rand eenige bloedvate in het hoornvlies. Spoedig daarop succombeerde het dier. Slecht in twee gevallen (No. 14 R en 13 R) werd geen nadeel van de indruppe ling gezien, doch toen beide oogen 45 dagen na de enting nog een werden behandeld, nu gedurende vijf kwartier met een 5%-sano crysine-oplossing, traden ook hier de genoemde verschijnselen op

In den beginne veronderstelde ik, dat hier als schadelijke factor d uitdroging van het hoornvlies misschien een rol kon spelen daar d ooglidhouder het geheele uur bleef liggen en de druppel meestal i de onderste overgangsplooi terecht kwam. Doch ook wanneer zorg vuldig tegen uitdroging werd gewaakt, zoodat men dus zeker wist dat het hoornvlies voortdurend bevochtigd was gebleven, trade toch dezelfde verschijnselen op. Ik kwam er toen toe een zwakker sanocrysine-oplossing te nemen en gebruikte een 2%-oplossing ge durende één uur bij het rechter oog van konijn No 19, Doch ook hie traden dezelfde laesies van het hoornvliesepitheel op.

Ik besloot toen te trachten een, met de lichaamsvochten isoton sche oplossing van sanocrysine te maken en wel scheen deze het een voudigst te berekenen uit het haemolytisch vermogen van oplossinge van verschillende sterkten. Hiertoe maakte ik een rij oplossinge van dalende concentratie, voegde bij ieder een druppel van mij eigen bloed en bekeek, na het sedimenteeren van de roode bloed lichaampjes, de kleur van de bovenstaande vloeistoffen.

%-sanocr.-opl.	+	0,0	c.c. aq. dest.	=	3%-sanocr.-opl.	+	bloed	→	geen haemolyse.
„	„	+ 0,05	c.c. „	= 2,7%	„	„	+	„	→	geen haemolyse.
„	„	+ 0,1	c.c. „	= 2,4%	„	„	+	„	→	geen haemolyse.
„	„	+ 0,15	c.c. „	= 2,1%	„	„	+	„	→	geen haemolyse.
„	„	+ 0,2	c.c. „	= 1,8%	„	„	+	„	→	geringe haemolyse.
„	„	+ 0,25	c.c. „	= 1,5%	„	„	+	„	→	sterke haemolyse.
„	„	+ 0,3	c.c. „	= 1,2%	„	„	+	„	→	sterke haemolyse.
„	„	+ 0,35	c.c. „	= 0,9%	„	„	+	„	→	sterke haemolyse.
„	„	+ 0,4	c.c. „	= 0,6%	„	„	+	„	→	sterke haemolyse.
„	„	+ 0,45	c.c. „	= 0,3%	„	„	+	„	→	sterke haemolyse.

Uit bovenstaande tabel blijkt, dat een 2,1%-sanocrysine-opssing geen haemolyse veroorzaakt, 1,8% een lichte haemolyse en 5% een volledige of althans sterke haemolyse. Rekent men nu de aximum-resistentie der roode bloedlichaampjes bij 0,30 — 0,32 de minimum-resistentie bij 0,42 — 0,46%-NaCl-oplossing [1]), dan u dus een oplossing van ongeveer 4,2% sanocrysine overeenkomen et 0.9%-NaCl.-oplossing.

Eerst later bemerkte ik, dat Møllgaard reeds in zijn boek op pag. 33 rmeldt, dat een 4, 5%-oplossing van sanocrysine isotonisch is ten zichte van uitgewasschen roode bloedlichaampjes.

Ik gebruikte toen verder een 4%-oplossing en beperkte den tijd n indruppeling tot 15 minuten. Deze behandeling werd op meerdere gen gedurende langen tijd 1 maal per week toegepast zonder noenswaardige schade te veroorzaken, slechts in enkele gevallen trad n uiterst fijne wazigheid van het hoornvlies op, die slechts te conateeren was door vergelijking met een onbehandeld oog en die dan k verder van geen beteekenis werd geacht.

Bezien wij nu allereerst de hoornvlies-entingen van tabel I, dan ijkt het onbehandelde oog No. 14 L. na 6 maanden genezen te zijn; t oog No. 6 A.L., dat 8-maal gedurende een kwartier gedruppeld erd met 4%-sanocrysine-oplossing was reeds na 3 maanden genezen, rwijl de oogen No. 6 A.R. en 14 R., die respectievelijk 13-maal en -maal een kwartier gedruppeld werden, in 4, resp. 5 maanden ge-

---

[1]) O. Naegeli. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 4e Aufl. 1923, S. 61. amburger).

nazen, doch deze oogen hadden, zooals reeds werd vermeld, tevore door langer durende sanocrysine-indruppeling schade geleden. Hie zou men dus een gunstigen invloed van de sanocrysine bij goed doseering kunnen aannemen, wanneer het aantal gevallen daarvoo niet te klein was.

Bij de hoornvlies-entingen in de tabellen II, III en IV met bovin tuberkelbacillen in verdunning 10^{-6} genazen alle gevallen, die lan ger dan 4 maanden leefden, in den tijd van 5 à 12 maanden zonde duidelijk verschil in ziekteduur tusschen de onbehandelde en d locaal of intraveneus behandelde gevallen, zoodat hier geen duide lijke werking van de sanocrysine was aan te toonen. In tabel 5 wer de dosis verhoogd tot verdunning 10^{-5}, doch deze gevallen werde uitsluitend intraveneus behandeld.

Toch vertoonden de oogen, die genazen na langeren tijd me sanocrysine-indruppeling behandeld te zijn, iets bijzonders. In al dez gevallen (No. 6 A. R. en L., 14 R., 9 L, 18 B. L., 19 R. en L.) op éé na (No. 21 R.) werd na de genezing een zeer fijne, oppervlakkig ge legen, geel-bruine spikkeling waargenomen, die onregelmatig in d hoornvliesvlekken was verstrooid. Daar deze geel-bruine korreltje nooit in de onbehandelde gevallen konden worden waargenomen moeten zij wel op goudafzetting berusten en dat de goudbehandelin daarbij niet eens zoo heel langdurig behoeft te zijn toegepast, bewijs het oog No. 6 A. L., dat slechts 8-maal gedurende een kwartier me 4%-sanocrysine-oplossing werd ingedruppeld en toch de goudpig mentatie duidelijk vertoonde. De platen No. IV en V geven de goud afzetting bij zwakke en sterke vergrooting weer. In het volgend hoofdstuk kom ik bij het histologisch onderzoek nog nader op di onderwerp terug.

Van de oogkamer-entingen in tabel I zijn alleen de oogen va konijn No. 6 B. langeren tijd (20-maal) ingedruppeld, doch wij misse van deze entingen met humane bacillen de noodige vergelijkings gevallen om eenige gevolgtrekking te kunnen maken.

De oogkamer-entingen met bovine tuberkelbacillen in verdun ning 10^{-8} zijn in onderstaande tabel samengevat. Hierin zijn weg gelaten de konijnen, die niet langer dan 7 weken na de enting in leve

bleven en No. 32 L. waar de enting, naar ik meen, niet geslaagd is
en de 5 maanden later opgetreden iritis waarschijnlijk haematogeen
s ontstaan. Helaas zijn dit gevallen uit 4 verschillende reeksen, zoo-
dat aan de voorwaarde van a-tempo enting niet is voldaan.

No.	Onbehandeld			Locaal behandeld			Intraveneus behandeld		
	Genezen	Nog ziek	Verloren	Genezen	Nog ziek	Verloren	Genezen	Nog ziek	Verloren
R.								6 m.	
.R.				14 m.					
.L.			13 m.						
R.								6 m.	
L.								6 m.	
R.						4 m.			
L.			10 m.						
R.						10 m.			
L.			10 m.						
R.								5½ m.	
..							8 m.		
..							3 m.		
.)							(2 m.)		
..		16 m.							
..			16 m.						
..								16 m.	
..		10 m.							

Van de 6 onbehandelde gevallen blijken er dan 4 in 10 tot 1
maanden te gronde te zijn gegaan en 2 na 10 en 16 maanden no
ziek te zijn. Van deze laatste bestond bij No. 37 L. na 16 maande
nog een sterke sclerale roodheid, een dof hoornvlies, exsudaat in d
voorste oogkamer en zwelling en hyperaemie van de iris, terwi
No. 45 L. bij den dood van het dier nog een lichte troebeling van he
kamerwater vertoonde en meerdere kleine tuberkels in de iris. Va
de met indruppeling behandelde oogen, is er één (No. 7 B. R.) n
14 maanden genezen en zijn de beide andere (No. 23 R. en 25 R
na 4 en 10 maanden te gronde gegaan. No. 7 B. R. laat zich zee
goed vergelijken met No. 7 B. L. daar deze beide oogen van één die
vrijwel gelijk opkwamen met iristuberkels en exsudatie in den kame
hoek, waarbij zich op beide oogen nog een knobbel aan den limbu
ontwikkelde. Beiderzijds genas de iris en rechts werd ook de limbus
knobbel langzamerhand kleiner, zoodat dit oog zich tenslotte g
heel herstelde, terwijl links de limbusknobbel steeds verder ui
groeide en aan het oppervlak ging ulcereeren, zoodat op het laatst va
dit oog niet veel anders meer te zien was dan één groote ulcereerend
massa met een uvea-prolaps. Het rechter oog werd al dien tijd en oo
na de klinische genezing nog geruimen tijd — in totaal gedurend
17 maanden — 1-maal per week een kwartier lang met 4%-sanocrysin
oplossing ingedruppeld; het linker oog werd niet behandeld. D
oogen No. 32 R. en 25 R. werden gedurende 10 maanden op deze wijz
ingedruppeld, doch kwamen beide tot perforatie.

*Overzien wij nu onze ervaringen met sanocrysine-indruppelin
dan blijkt langdurige indruppeling, gedurende* 1 *uur en langer, va*
5 *of* 2%*-sanocrysine-oplossing het hoornvlies schade — en soms ernstig
schade* (*No.* 7 *A. R.*) *— te kunnen toebrengen. Daarentegen werd* 4%
sanocrysine 1*-maal per week gedurende een kwartier ook bij toepassin
gedurende vele maanden zonder nadeel verdragen. Duidelijke reacti
van het ziekteproces op de indruppeling werden niet waargenome
maar wel kon goudafzettimg in de aangedane deelen van het hoorn
vlies worden geconstateerd. Enkele behandelde gevallen vertoonden ee
gunstiger verloop dan de overeenkomstige onbehandelde gevallen, do
hun aantal is te klein om daaruit voor het geheel een genezenden invloe

van de sanocrysine-indruppeling te kunnen opmaken.

De intraveneuze injecties van sanocrysine werden steeds in een oorvene gegeven en in het begin werd daartoe het oor dikwijls eerst ingewreven met xylol om verwijding der bloedvaten te verkrijgen. Op den duur ontstond hiervan echter een chronisch eczeem, dat bij het inspuiten zeer hinderlijk was, zoodat eenige malen de injectie subcutaan in de flank moest worden gegeven. Hiervan zag ik in enkele gevallen necrose optreden, zoodat later steeds de intraveneuze injecties in de ooren werden gegeven zonder van een vaatverwijdend middel gebruik te maken, hetgeen na eenige oefening ook steeds mogelijk bleek.

De hoeveelheid sanocrysine werd altijd per K.G. lichaamsgewicht berekend en bedroeg per injectie van 10 tot 40 à 60 m.gr. per K.G. De injecties werden éénmaal per week gegeven en gedurende langen tijd volgehouden. Ik heb hier dus gebruik gemaakt van de gelegenheid, die slechts het dier-experiment biedt, om hooge doses langen tijd achtereen te kunnen toedienen; alleen bij de konijnen van tabel 5 ging ik nooit hooger dan 40 mgr. per K.G. lichaamsgewicht, volgens Møllgaard de dosis tolerata bij het konijn.

In onderstaande tabel is voor ieder dier de totale hoeveelheid intraveneus (en subcutaan) toegediende sanocrysine aangegeven met het aantal injecties en daarnaast is vermeld of de dieren stierven tijdens de behandeling of deze overleefden.

Konijn No.	totale hoeveelheid sanocr. in mgr. per K.G.	aantal injecties	
10	170	5	dood
26	1450	32	later gedood
27	320	7	dood
28	1500	33	dood
29	290	8	dood
31	1560	35	dood
22	850	19	dood
30	120	3	dood
32	890	19	dood
35	655	20	leeft

Konijn No.	totale hoeveelheid sanocr. in mgr. per K.G.	aantal injecties	
36	625	20	leeft
38	125	4	dood
39	220	7	dood
42	525	18	leeft
(43)	30	2	dood
44	335	10	dood

Konijn No. 26, dat in 9 maanden tijds in totaal de enorme hoe veelheid van 1450 mgr. per K.G. lichaamsgewicht ontving, leefd daarbij oogenschijnlijk geheel gezond voort en werd eerst ruim ee jaar later voor onderzoek gedood. Andere konijnen stierven echte reeds bij zeer veel kleinere hoeveelheden sanocrysine, No. 43 b.v reeds bij de tweede inspuiting na éénmaal 10 mgr. en éénmaal 20 mg per K.G. te hebben gehad. Dit konijn komt niet in tabel 5 voo daar het stierf voor de tuberculose-enting had plaats gehad. Uit d tabel blijkt, dat er geen direct verband is te leggen tusschen d sterfte en de hoeveelheid sanocrysine. Men zou dan in eenige gevalle een bijzondere gevoeligheid voor het sanocrysine moeten aannemer maar ook alle mogelijke andere doodsoorzaken komen in aanme king. In vele gevallen is de sectie slechts vluchtig verricht, zooda de doodsoorzaak niet met zekerheid kon worden vastgesteld, doc zeer dikwijls werd bij de konijnen den cysticercus pisiformis [1]) ge vonden. Zou het misschien mogelijk zijn, dat deze een verhoogde ge voeligheid voor sanocrysine zou kunnen veroorzaken, evenals Møl gaard dat aanneemt van de paracoli-injectie bij kalveren? Ik wa dan ook blij, dat ik R. Korteweg bereid vond bij eenige konijnen ee volledige obductie te verrichten; een verslag hiervan vindt men i het volgende hoofdstuk.

Vergelijkt men de intraveneus behandelde konijnen met de andere dan blijken ook van de laatste zeer vele in den loop van de proeve gestorven te zijn; slechts van tabel 5 valt het op, dat alle niet-be

---

[1]) Hierbij betuig ik mijn dank aan den Directeur van het Instituut voo Parasitaire- en Infectie-ziekten te Utrecht voor de verleende aanwijzinge

andelde dieren na 8 maanden nog leefden, terwijl van de 6 intra-eneus behandelde er 3 gestorven waren. Ik kan echter uit mijn roeven ook niet bij benadering afleiden in hoeverre het sanocrysine ijgedragen heeft tot den dood van vele dieren.

Gaan wij nu over tot de therapeutische resultaten van de intra-eneuze sanocrysine-toediening, dan blijkt wat de hoornvlies-en-ngen betreft, dat de gevallen van tabel 4 alle, voor zoover zij lang enoeg in leven bleven, — met of zonder behandeling — in 7 à 9 maan-en genazen, zoodat hieraan geen effect was te bemerken. Slechts ient No. 26 L. hierbij afzonderlijk vermeld te worden, daar in dit og een recidive optrad ruim een jaar nadat de sanocrysine-behan-eling wegens genezing van de keratitis was gestaakt.

Uit tabel 5 blijkt, dat van de oogen, die met verdunning 10^{-5} het hoornvlies waren geënt, voor zoover de dieren langer dan weken leefden, er drie intraveneus behandeld zijn en daarvan zijn twee (No. 35 R. en 36 R.) in 7 en 8 maanden genezen, terwijl er én (No. 42 R.) na 16 maanden nog ziek was. Dit oog vertoonde amelijk gedurende het laatste half jaar der waarneming steeds og één klein prominent infitraatje te midden van de maculae, zoo-at ik het oog nog niet genezen mocht noemen, hoewel dergelijke ekjes op den duur steeds vanzelf verdwijnen. Wel kan dit soms og vrij lang duren, zoodat men in de praktijk een dergelijk propje efst even met een klein lepeltje zou uitkrabben, doch bij mijn konij-en heb ik nooit eenig ander middel dan het sanocrysine egepast.

Van de 4 niet-behandelde hoornvlies-entingen zijn er twee ge-ezen in 4 en 6 maanden, terwijl er twee na 16 maanden nog meer-ere infiltraten in het hoornvlies-stroma vertoonden.

Bijzonder opvallend was bij de intraveneus behandelde gevallen an hoornvlies-tuberculose, dat de vlekken, die na genezing in het oornvlies overbleven een bruine kleur vertoonden, welke in de on-ehandelde gevallen nooit werd waargenomen, zoodat deze wel op zetting van goud of goud-verbindingen moet berusten (plaat o. I, II en III).

Hieronder volgt een kleine tabel van de hoeveelheden sanocrysine

per K.G. lichaamsgewicht, die ingespoten waren, voor in het hoornvlies de bruine verkleuring zichtbaar werd; deze hoeveelheden zijn grooter dan de in de kliniek gebruikelijke.

Konijn No.	mgr. sanocrysine p. K.G.	aantal injecties.
26 R. en L.	1170	25
28 R. en L.	1220	26
35 R.	565	17
36 R.	460	14
42 R.	435	15

Hierbij moet ik nog noemen No. 31 R. en L., die 1560 mgr. p. K.G. ontving in 35 injecties, waarbij in vivo de goudafzettingen niet werden gezien, die toch bij histologisch onderzoek wel aanwezig bleken, en verder No. 27 R. die 320 mgr. p. K.G. kreeg in 7 injecties, waar tijdens het leven zoomin als bij histologisch onderzoek iets van goudafzetting was waar te nemen. De konijnen No. 26 en 28 waren de eerste waarbij het verschijnsel werd waargenomen, vandaar misschien dat het bij deze dieren zooveel later werd gezien dan bij de andere. In het volgende hoofdstuk kom ik nog nader op deze goudafzetting terug.

Bezien wij nu de oogkamer-entingen van tabel 4, dan blijken de niet- of locaal-behandelde oogen alle na perforatie te gronde te zijn gegaan, terwijl van de intraveneus behandelde gevallen er één (No. 31 L.) na 8 maanden genezen is en de andere bij hun dood nog wel ontstoken waren, doch in mindere mate dan de niet- of locaalbehandelde gevallen in dezelfde maand na de enting, alleen No. 32 R. was heftig aangedaan en kreeg dan ook drie kruisjes.

In tabel 5 zijn van de dieren, die langer dan 6 weken leefden, 3 intraveneus behandeld en 4 niet behandeld. Van de behandelde gevallen kregen er twee (No. 35 L. en 36 L.) slechts een lichte ontsteking, die spoedig genezen was, terwijl het derde (No. 42 L.), dat eerst heftig ontstoken was met een zeer groot aantal knobbels in de iris, na 8 maanden nog slechts op één plaats een dikte in de iris vertoonde, terwijl het oog verder geheel genezen was. Toen nu echter

e sanocrysine-behandeling werd gestaakt, breidde de ontsteking ich weer verder uit, zoodat aan het eind der observatie het hoornlies troebel was, de irisknobbel tot een grooten bloemkoolachtigen umor was uitgegroeid en cataract was opgetreden. Van de niet-ehandelde gevallen is bij één (No. 41 L.) de enting niet opgekomen, erwijl No. 45 L. bij den dood van het konijn na 10 maanden nog neerdere kleine iristuberkels vertoonde, no. 37 L. na 16 maanden og een flinke iriszwelling met hyperaemie en exsudatie had en No. 40 . na 16 maanden door een grooten limbusknobbel tot perforatie wam. Deze gevallen vindt men ook vermeld in de tabel op blz. 49, aar de rubriek der intraveneus-behandelden er het gunstigst itziet.

In geen der gevallen werd een duidelijke haardreactie na de sanorysine-injectie waargenomen, wel meende ik in enkele gevallen de olgende dagen de hyperaemie iets te zien toenemen, enkele bloeinkjes te zien ontstaan, de Descemet-stippen te zien toenemen of et kamerwater troebeler te zien worden of soms ook helderder, och deze verschijnselen vielen nooit ver buiten den gewonen loop an het ziekteproces. Wel kreeg ik sterk den indruk, dat in de intraeneus behandelde gevallen de oogtuberculose een gunstiger beloop ad dan in de niet- of locaal-behandelde gevallen.

Overzien wij de resultaten der intraveneuze *sanocrysine-ehandeling in onze proeven, dan blijken een aantal dieren tijdens de ehandeling overleden te zijn. In hoeverre het sanocrysine hier heeft jgedragen tot het intreden van den dood kon niet worden vastgesteld. e behandeling kon niet steeds een teloorgaan van het oog voorkomen, enmin kwam het effect der behandeling steeds scherp tot uitdrukking een belangrijke verkorting van den genezingsduur. Wel echter schenen behandelde gevallen gunstiger te verloopen dan de onbehandelde. In ee gevallen herleefden de onstekingsverschijnselen eenigen tijd na het aken der behandeling. Duidelijke haardreacties werden niet gezien*; *el werd goudafzetting in de zieke deelen van het hoornvlies waarnomen.*

Voor het vormen van een definitief oordeel over de therapeutische aarde is tenslotte ook mijn materiaal nog nauwelijks groot genoeg.

Stellig bleek uit mijn proeven niets van eenig bijzonder gevaar voor d
oogen bij toepassing van sanocrysine bij oogtuberculose, zoodat in di
opzicht Møllgaard's waarschuwende woorden niet kunnen worden bij-
gevallen. Integendeel zou men in mijn resultaten eer een aanmoediging
kunnen vinden voor de toepassing bij oogtuberculose in gevallen die op
andere wijze niet tot genezing zijn te brengen.

HOOFDSTUK III.

Goudafzetting.

A. Goudafzetting in het organisme.

Voor het onderzoek naar de verspreiding van het goud over het ganisme, waarbij R. Korteweg zoo vriendelijk was mij zijn hulp verleenen, werden drie konijnen gebruikt, namelijk No. 28 en 31 e tijdens de behandeling stierven, nadat zij reeds een groote hoe-elheid sanocrysine hadden ontvangen (respectievelijk 1500 en 60 mgr. p. K.G.) en No. 26 dat ruim een jaar na afloop der sano-ysine-behandeling werd gedood. Dit konijn kreeg tusschen Dec. 25 en Aug. 1926 in totaal 1450 mgr. p. K.G. ingespoten en werd in ov. 1927 voor onderzoek gedood. In de laatste weken voor zijn od werd het bovendien in totaal 24 c.c. 5% lithium-karmijn in-spoten, daar wij hoopten een „Doppelspeicherung" van goud en rmijn te kunnen verkrijgen. De verspreiding der goudafzettingen rschilden bij No. 28 en 31 zeer weinig, doch No. 26 week in eerdere opzichten hiervan af.

De nieren van de konijnen 28 en 31 vertoonden wel de sterkste wijkingen. In de nierschors van No. 31 waren de glomeruli onge-er van normale grootte en vertoonden deze slechts wat gezwollen onregelmatige epitheliën. De ruimte tusschen de beide kapsel-aden was echter overal opvallend groot, hetgeen vooral duidelijk eek bij vergelijking met normale konijnennieren (urinestuwing). de schors was het bindweefsel zoowel diffuus als haardvormig erk toegenomen en in de grootere bindweefselhaarden waren

slechts weinig tubuli contorti meer te zien. Zeer opvallend waren daarbij grootere en kleinere ophoopingen van geelbruine pigmentkorrels, die bij donkerveldbelichting fraai oplichtten. Deze korrels wisselden in grootte van zeer klein tot ruim de grootte van een rood bloedlichaampje. Meestal waren min of meer duidelijk tusschen deze pigmentophoopingen nog celkernen zichtbaar.

Bij konijn No. 28 bestonden dezelfde afwijkingen in minder sterken graad; hier waren de epitheliën van een aantal nog duidelijk herkenbare tubuli contorti van de 1ste orde, en in veel mindere mate die van de 2de orde, gezwollen, vaak vacuolair en als bestoven met dergelijk fijn geel pigment. Elders weer waren de epitheelcellen bijna geheel gevuld met, nu meer grofkorrelig, pigment; deze cellen waren dan nog slechts door hun vorm en door de aanwezigheid van kernen als zoodanig te identificeeren. In het laatste geval was het lumen van de buisjes meestal met dergelijke afgestooten cellen gevuld. In een blijkbaar verder gevorderd stadium was het bindweefsel rondom de tubuli geschrompeld en waren de buisjes zelve in dunne strengen veranderd, die soms nog de resten van de membrana propria en van kernen vertoonden, maar die hoofdzakelijk uit pigmentophoopingen schenen te bestaan. Ook in het eigenlijke stroma waren hier en daar groote met dergelijk pigment beladen cellen te vinden, doch verreweg de grootste hoeveelheid van het pigment was zeker in de cellen van de tubuli en de resten daarvan gelegen. Duidelijk waren de afwijkingen in de subcapsulaire lagen het sterkst. Slechts op een enkele plaats was de schors een weinig lymphocytair geïnfiltreerd. De vaten vertoonden geen belangrijke afwijkingen. Evenmin waren er in het merg belangrijke veranderingen te vinden, behalve nogal wat hyaline cylinders, die soms ook met de bovengenoemde pigmentkorrels beladen waren.

Het beeld van deze nierschrompeling, waarbij het vasculaire deel van de nieren bijna geen, het tubulaire daarentegen sterke veranderingen vertoonde, stemt vrijwel geheel overeen met de beschrijving die Suzuki [1]) geeft van de nieren van konijnen, die met bepaalde

---

[1]) T. Suzuki. Zur Morphologie der Nierensekretion, 1912.

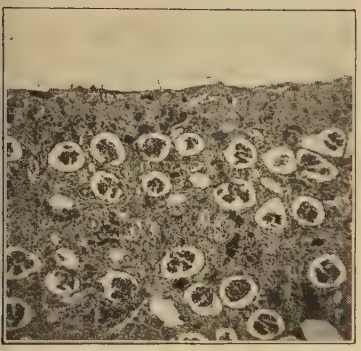


Fig. 1 A.
Nierschors van konijn No. 28.

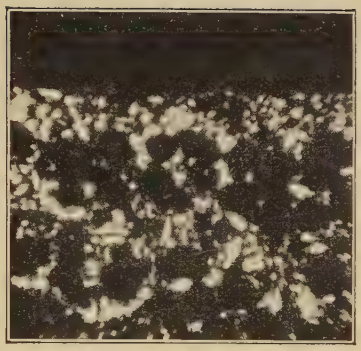


Fig. 1 B.
Nierschors van konijn No. 28
(donkerveldbelichting).

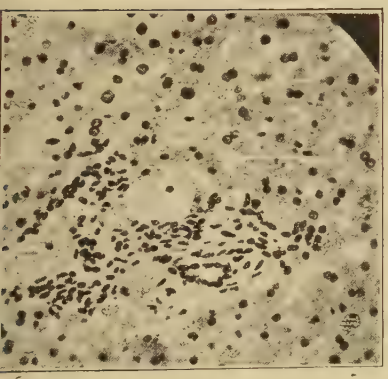


Fig. 2 A.
Lever van konijn No. 31

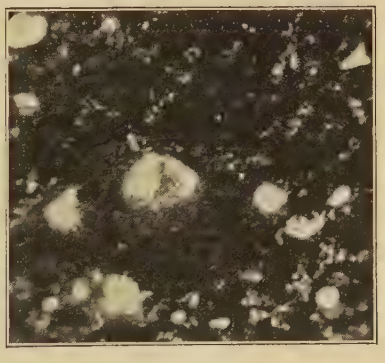


Fig. 2 B.
Lever van konijn No. 31
(donkerveldbelichting).

etaalzouten zijn vergiftigd. Ook hij vond daarbij, evenals bij vitale euring met lithium-karmijn, bijna uitsluitend de verschillende elen van de tubuli contorti van de eerste orde aangedaan.

Het beeld dat de nieren van konijn No. 26 te zien gaven, was ge-el anders. De schrompeling ontbrak hier geheel en het pigment vond zich niet in de epitheelcellen van de tubuli contorti, doch tsluitend interstitieel, en opgehoopt in bepaalde groote cellen, e meestal meerdere kleine kernen bezaten. Het meeste pigment vond zich in de dieper gelegen lagen van de schors, vooral in de uurt van de grootere vaten. In het merg was nauwelijks eenig pig-ent te vinden, zoodat bij donkerveld-belichting de grens tusschen hors en merg uiterst scherp was te trekken.

Behalve in de nieren konden wij dit pigment ook in een aantal dere organen gemakkelijk aantoonen, waarbij het donkerveld-paraat ons goede diensten bewees.

In de lever vonden wij het voornamelijk in groote cellen, die eestal talrijke kleine kerntjes bevatten en die uitsluitend in de iehoekjes gelegen waren. Op de plaatsen waar het meeste pigment g, was een duidelijke toename van bindweefsel vast te stellen. aar terwijl het pigment in de lever van konijn No. 31 bijna uit-uitend in deze groote cellen voorkwam en er verder slechts weinig gment diffuus over de levercellen en de stercellen verspreid lag, nden wij bij konijn No. 26 de levercellen (en niet de stercellen) n de periphere deelen der acini vrij sterk met deze pigment-parti-ltjes beladen. Van de centrale deelen der acini vertoonde het ge-elte vlak om de vena centralis nog eenig pigment, doch de rest het geheel niet.

In de longen van konijn No. 28 en 26 vonden wij slechts weinig el pigment, bijna uitsluitend in bepaalde groote cellen in de tus-enschotten gelegen. Slechts van konijn No. 26 werd de milt derzocht, die zeer veel van het pigment bevatte, dat uitsluitend groote cellen of celconglomeraten in de pulpa gelegen was, terwijl hartspier en colon van hetzelfde dier geen of nagenoeg geen pig-ent gevonden werd.

Het karmijn werd bij konijn No. 26 vooral aangetroffen in de

stercellen van de lever, doch ook in de levercellen zelf kwam het naast het andere pigment voor. Ook in de andere organen waren wel cellen te vinden die karmijn opgenomen hadden, doch in het algemeen bevatten de, met het gele pigment beladen, cellen geen karmijn. Hierbij moet men echter bedenken dat de karmijn-injecties ruim een jaar later dan de sanocrysine-injecties plaats vonden en de karmijn-kleuring per slot van rekening nog zoo zwak was, dat zelfs de tubuli contorti van de nier slechts zeer weinig kleurstof bevatten.

Het lag nu voor de hand in het merkwaardige geelbruine pigment, dat uitsluitend in de, met sanocrysine behandelde, konijnen werd aangetroffen, een goudverbinding te vermoeden. Dr. N. Waterman was nu zoo vriendelijk ons met dit onderzoek verder te helpen. Van een nier van konijn No. 31 werden 100 mgr. van de schors en 100 mgr. van het merg verascht en hierop de purperreactie van Cassius verricht, die goud nog gemakkelijk in een oplossing van 1op1.000.000 aantoont. Terwijl de reactie van het merg reeds duidelijk positief uitviel, was deze met de schors nog vele malen sterker.

Verder was reeds gebleken, dat het pigment niet oploste in water, alcohol, xylol, aether, cloroform, verdund zoutzuur en verdunde kaliloog; dat het door inwerking van 5%-waterstofsuperoxyde gedurende 18 uur niet werd gebleekt, en dat het geen yzerreactie gaf. De korrels bleken bovendien onoplosbaar in zwavelwaterstof, terwijl zij snel oplosten in een gele oplossing van zwavelammonium waaraan kaliloog was toegevoegd. Eveneens verdween het pigment bijna onmiddelijk bij behandeling met een ± 2%-waterige oplossing van cyaankalium. Door deze reacties is het wel uiterst waarschijnlijk gemaakt, dat het pigment identisch is met g o u d s u l p h i d e.

Møllgaard [1]) vermeldt reeds dat een verdunde waterige oplossing van sanocrysine door inwerking van daglicht vrij snel ontleed wordt onder vorming van een bruin neerslag van Au_2S_3. Het behoeft ons dus niet te verwonderen, dat wij bij deze konijnen, die zoo groote

---

[1]) H. Møllgaard. Chemotherapy of tuberculosis. 1924, pag. 26. Eigenlijk staat hier Au_2S_2. opgegeven.

oses sanocrysine hadden ontvangen, een afzetting van goudsulhide in de organen konden aantoonen.

De donkerveld-belichting, die Voigt [1]) reeds toepaste bij het onerzoek van metaal-afzettingen, vonden wij bij sanocrysine-onderoek nog niet vermeld. Toch beteekent het donkerveld een niet te nderschatten hulpmiddel, daar men hiermede de fijnste goudsulhide deeltjes ziet oplichten op plaatsen, waar men ze bij gewone elichting stellig over het hoofd gezien zou hebben. Ook was het en bijzonder merkwaardig gezicht deze sterrenhemel van schitterende eeltjes verdwenen te zien, wanneer een druppel cyaankalium-opssing aan het praeparaat was toegevoegd.

Ook Christeller [2]) en zijn medewerkers Kurosu [3]) en Gallinal [4]) nderzochten de goudafzettingen in de organen na injectie van anocrysine. Zij bewerkten hun praeparaten met een oplossing van nchloruur en vonden daarbij zwarte pigmentdeeltjes. Slechts terops wordt daarbij even een waargenomen gele korreling genoemd. n onze praeparaten konden wij na koken met tinchloruur niet veel erandering in het gele pigment waarnemen. Ik moet hierbij echter og vermelden dat wij in twee oogen, No. 26 L. en 28 L. in het hoornlies een zwarte pigmentatie bij de gele aantroffen. De korrels van it zwarte pigment waren zeer veel fijner dan van het gele pigment n losten niet op in geel ammoniumsulphide, maar wel in KCN, oodat wij hier waarschijnlijk metallisch goud voor ons adden.

De veranderingen in de nieren van de konijnen No. 28 en 31 met

---

[1]) J. Voigt. Beitrag zur Kenntnis der Verteilung kolloider Metalle in Säugeerorganismus. Virchow's Archiv. Bd. 257, H. 3, pag. 851, 1925.

[2]) E. Christeller. Ein mikrochemischer Goldnachweis im Gewebe. Verhandl. Deutschen Pathol. Gesellschaft. 22ste Tagung, 1927, pag. 173, met in de scussie Lubarsch e. a.

[3]) Shusaku Kurosu. Ein histochemischer Goldnachweis u. s. w., Zeitschr. d. ges. experim. Med., Bd. 57, H. 1—2, 1927, pag. 77.

[4]) J. A. Gallinal. Untersuchungen m. d. mikrohistochemischen Goldreaktion n Organen sanocrysinbehandelten Tuberkulöser. Zeitschr. f. Tuberkulose, d. 48, H. 6, pag. 433, 1927.

vooral de ophooping van goudsulphide in de tubuli contorti, war zoo sterk dat hierin wel de oorzaak van het sterven van deze dier moet worden gezocht. Dat de tubuli contorti van konijn No. 26 ge goud bevatten, is misschien te verklaren door aan te nemen dat h vroeger in de tubuli verzamelde, goudsulphide later weer we uitgescheiden, waarbij de epitheelcellen zich regenereerden. Mer waardig blijft echter dat er geen bindweefselvorming in deze nier werd waargenomen. Het goudsulphide werd verder, zooals gezeg behalve in de stercellen van de lever, ook in de eigenlijke leverce len en in bepaalde cellen van de miltpulpa gevonden en bovendi in bepaalde groote cellen in het stroma van de meeste organe welke cellen wel tot het reticulo-endotheliale systeem gerekend mo ten worden.

B. Goudafzetting in het hoornvlies.

Bij het klinisch vervolgen van het ontstekings- en genezing proces in het hoornvlies deden zich bijzondere verschijnselen vo welke onzen aandacht verdienden, vooral omdat het uitzicht beston door histologisch onderzoek hen iets beter te leeren kennen en hun ontstaanswijze te doorgronden. Het was allereerst de gou afzetting in het hoornvlies; doch voor wij deze nader onderzoek is het noodig eerst iets te zeggen over de opheldering sstreepen oudere infiltraten en nablijvende vlekken, welke uit de mensch lijke pathologie bekend zijn, maar over welker wezen en ontsta nog meeningsverschil bestaat.

Fuchs [1]) heeft in 1895 aan de opheldering van hoornvliesvlekk zijn aandacht gewijd en gevonden dat:

1e. de vlek in zijn geheel doorzichtiger wordt,

2e. de vlek kleiner wordt door opheldering van het randgedeelt

3e. in de vlek doorzichtige streepen optreden.

Deze laatste nader beschouwende komt hij aan de hand zijn

---

[1]) E. Fuchs, Ueber aufhellung von Hornhautnarben, Deutschmanns Beiträ zur Augenheilkunde. Bd. II, H. 11, pag. 1, 1895.

linische observaties tot de volgende voorwaarden, die voor hun ntstaan noodzakelijk schijnen, namelijk een zekere dunheid van et litteeken, geringe „Mächtigkeit" van het bindweefsel en zeeren ouderdom van het proces.

Naar het uiterlijk der ophelderingsstreepen onderscheidt hij drie oorten, n.l. 1e de parallel verloopende, 2e de radiair verloopende, n 3e de streepen zonder regelmatige rangschikking. Beziet men chter de figuur (l.c. fig. 7), die ter illustratie van de laatste groep is egeven, dan ziet men hierin duidelijk boomvormige vertakkingen erloopen.

De overeenkomst in topographische rangschikking van de opelderingsstreepen met de grijze streepen na cataract-operaties en ij ontstekingsprocessen in het hoornvlies waargenomen, zijn Fuchs erder aanleiding tot den uitspraak, dat er geen twijfel kan bestaan zij zijn „auf dieselbe anatomische Grundlage" terug te voeren. e verdere studie van deze grijze streepen, die volgens sommigen in en verwijding der „Saftkanälchen" (v. Recklinghausen, Berger), olgens anderen in plooiing van de membrana Descemeti (Hess) een natomisch substraat hebben, geeft hem aaleiding dit „Saftlückenystem" nader te beschouwen en ook de door Bowman beschreven corneal tubes" te hervinden.

In de rangschikking en ligging van deze laatste buizen, vindt hij an zooveel trekken van overeenkomst met de ophelderingsstreeen, dat hij ten slotte het vermoeden uit, dat het een indringen ezer lymphwegen, dezer „corneal tubes" in het litteeken is, dat de eldere streepen doet ontstaan, terwijl de betere lymphvoorziening ok aan een opheldering der aangrenzende vezels ten goede komt.

In een latere publicatie [1]) deelt Fuchs als zijn meening mede, dat e streepvormige opheldering slechts plaats vindt in die oogen, elke nog in de groeiperiode verkeeren en wel door het ingroeien an nieuwe doorzichtige vezels tusschen de oude. Verwisseling met oedvaten meent hij te kunnen uitsluiten door hun omgekeerd ver-

---

[1]) E. Fuchs. Ueber Aufhellung von Hornhautnarben. Deutschmanns Beiträge r Augenheilk. Bd. 5, H. 44, S. 117/405, 1900.

houden bij opvallend en doorvallend licht en ook door hun versch
lende wijze van vertakking. Het gelukte hem niet bij konijnen o
helderingsstreepen in litteekens van brandwonden te verkrijge

Ook Salzmann verdedigt in Fuchs' leerboek, 15e druk, 1926, de
opvatting, hoewel hij er bijvoegt, dat in sommige gevallen de doo
zichtige lijnen de vertakkingen volgen van vaten, die eens in h
litteeken bestonden toen dit jong was.

Door Stephenson [1]) wordt er op gewezen, dat de opheldering
streepen, die men na genezing van een keratitis interstitialis k
zien ontstaan, zich aansluiten aan de resorbtie van bloedvaten,
dat aangezien de streepen breeder dan de vaten zijn, vermoedeli
„some clearing of the opacity in the neighbourhood of the vascul
streams" voor de streepen aansprakelijk is, een opvatting, wel
Story in de discussie bijviel.

Veel zorg gaf Holmes Spicer [2]) zich om den aard der streepen
leeren kennen en zijn nauwgezette waarnemingen en schetsen sede
1894 verzameld, stelden hem in staat in 1918 een belangwekken
mededeeling te doen, waarin onder de vele vormen een tweet
typen werden onderscheiden: „the geometrical groop" en „the mus
room cap". Zijn waarnemingen overtuigden hem van de groo
beteekenis, die aan de, bij het ontstekingsproces gevormde, vat
voor het ontstaan en de vorming der betreffende streepen to
komt. Hij kwam tot de gevolgtrekking, dat bij het tot rust kom
van het ontstekingsproces de vaten verschrompelen, hun bloed ve
liezen, maar als „potential channels" blijven bestaan, welke echt
door compressie van omgevende lamellen een sterke afplatting
verbreeding ondergaan, ook worden gestrekt door samentrekki
van de direct omgevende weefsel-elementen en dit alles leidt t
„the geometrical quality of a straight line", welke een hoofdke
merk is van vele der beschreven ophelderingsstreepen. De versch

---

[1]) Sydney Stephenson. Transactions of the Ophthal. Soc., Vol. 33 en
1913 en 1915.

[2]) W. T. Holmes Spicer. On the formation of clear spaces in corneal nebul
British Journal of Ophthalmology, January 1919, p. 1.

nde wijzen waarop deze streepen zijn gecombineerd, zijn stellig rug te voeren tot de verschillende vertakkingswijzen, die de, het eke weefsel doorgroeiende, vaten vertoonen. Hij wijst er bovenen op, dat deze heldere lijnen slechts dan als zoodanig worden zien, wanneer daarnaast ondoorzichtige gedeelten aanwezig zijn. n daar deze troebelingen veelal eerst ontstaan nadat de ontstengsverschijnselen zijn afgeloopen, soms zelfs na een periode van lkomen opheldering — waarvan een geval wordt beschreven —, eent Holmes Spicer te moeten aannemen, dat de bloedvaten een kere belemmering vormen voor de lymphcirculatie, waardoor aftting van zouten op eenigen afstand van de vaten optreedt, aloog aan het ontstaan van den arcus senilis op eenigen afstand n de limbusvaten.

In zijn „Atlas de microscopie de l'oeil vivant", 1921, zegt Vogt j een fraaie afbeelding van deze „bandes de clarification": „Elles rlent pour une longue existence de la cicatrice. Nous sommes duits à des conjectures sur la génèse. Il y a une analogie remarable entre les bandes et celles causées par plissement de la face stérieure de la cornée".

Toch was het door middel van de spleetlamp, dat het Kümmell [1]) lukte aan te toonen, dat in de ophelderingsstreepen steeds een n bloedvat te vinden is, dat in precies hetzelfde niveau verloopt alle vertakkingen volgt. Hoewel hem blijkbaar de Engelsche blicaties niet bekend waren, kwam hij dus ook tot een overwegende l van de bloedvaten bij het ontstaan der streepen. Hij acht de opldering veroorzaakt door een meer regelmatige rangschikking r hoornvlieslamellen en door het spaarzamer en smaller worden r „Saftlücken", hetgeen weder zijn oorzaak zou vinden in een betere eding in de omgeving van het bloedvat.

Metzger [2]) kon de waarnemingen van Kümmell volkomen bevesti-

---

) R. Kümmell. Ueber die Fuchsschen Aufhellungsstreifen von Hornhautbungen, Arch. f. Augenh., Bd. 95, S. 204, 1925.

) E. Metzger. Zur Entstehung der Fuchsschen Narbenaufhellungsstreifen. in. Monatsbl. f. Augenh., Bd. 76, S. 202, 1926.

gen, doch tegen diens gevolgtrekkingen verzet hij zich. Hij vraa zich af waarom de ophelderingsstreepen eerst na jaren, meest eerst na tientallen van jaren te voorschijn komen wanneer het proc van herstel reeds lang afgesloten is, en waarom er zoo'n scher grens bestaat tusschen de troebele deelen en de heldere banden, d de vaten omgeven, en ten slotte waarom de ophelderingsstreep steeds in de diepste lagen van het hoornvlies worden aangetroffe In verband met hetgeen bekend is uit de onderzoekingen over d arcus lipoides corneae en de experimenteele lipocholesterinaemi waarbij de lipoide stoffen zich steeds blijken af te zetten op een b paalden afstand van de randvaten en wel met bijzondere voorke voor de diepere hoornvlieslagen, komt Metzger tot de conclusi „dass das Bild der Fuchsschen Narbenaufhellungsstreifen so z standekomt, dass in alten Hornhautnarben von den tiefen Gefäs büscheln aus lipoïde Stoffe in die tieferen Hornhautschichten g langen, die in bestimmten Abstand davon gespeichert werden".

Resumeerende kan men dus zeggen, dat voor het ontstaan d ophelderingsstreepen de volgende verklaringen gegeven worde

1e. ingroeien van nieuwe heldere hoornvliesvezels in het litte ken (Fuchs),

2e. meerdere opheldering van het litteekenweefsel om de bloe vaten (Stephenson, Kümmell),

3e. primair volledige opheldering met secundair troebeling eenigen afstand van de bloedvaten (Holmes Spicer, Metzge

Bij onze konijnen bood zich de gelegenheid dit onderwerp nad te onderzoeken, daar het bleek, dat meerdere oogen met hoor vliestuberculose bij hun genezing hoornvliesvlekken vertoond waarin zeer duidelijk heldere streepen verliepen. Wij zagen de hoor vliesvlekken verdeeld in regelmatige grijze vakken, die gescheid waren door heldere banden in het midden waarvan een bloedv te vinden was. Met het hoornvlies-microscoop en de speetlan konden wij verder zien, dat de troebeling zich beperkte tot één dun laag in het hoornvlies-stroma in hetzelfde niveau als de bloedvate Deze waren te zien als roode lijnen waarin, bij sterke vergrooti de bloedlichaampjes zichtbaar waren; aan weerszijden van deze roo

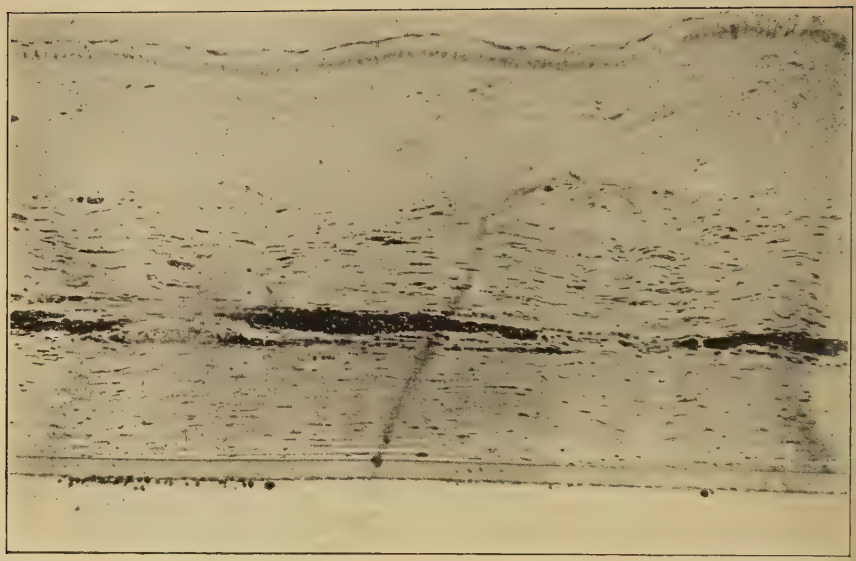


Fig. 3. Oog No. 31 R., praep. P. A. 811 No. 120.

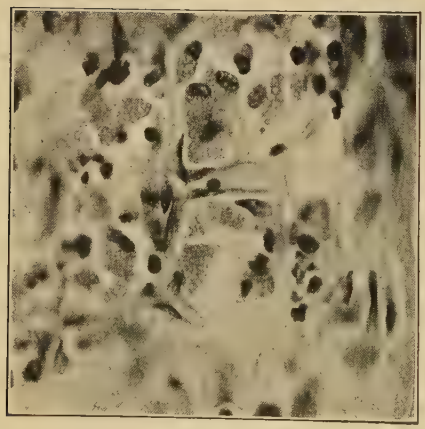


Fig. 4 A. Oog No. 31 L.

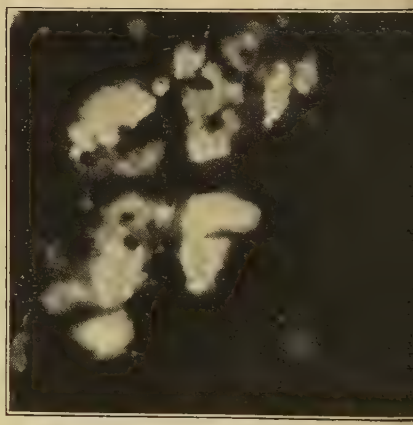


Fig. 4 B. Oog No. 31 L (donkerveldbelichting).

lijnen bevond zich een volkomen doorzichtige band, die weer scherp eindigde bij de aangrenzende grijze troebeling. Van de vaatwanden was in vivo niets te zien.

Onderzoekt men nu een dergelijk hoornvlies histologisch, dan stuit men direct op de moeilijkheid, dat in het praeparaat de heldere gedeelten niet meer van de troebele zijn te onderscheiden. Men kan de vaten in een bepaalde laag terugvinden, men ziet eenige verandering in het epitheel, in de hoornvlieslamellen en in de daartusschen liggende cellen, maar nergens kan men met zekerheid de tevoren doorzichtige gedeelten van de ondoorzichtige onderscheiden.

Uit deze moeilijkheid werden wij geholpen door de konijnen, die intraveneus met sanocrysine waren ingespoten. Hier vertoonden namelijk de hoornvliesvlekken geheel of gedeeltelijk een geel-bruine kleur, die in het microscopisch praeparaat was terug te vinden. De platen No. I en II geven duidelijk te zien hoe de uitbreiding van de bruine kleur volkomen overeenkomt met die van de grijze troebeling in de ongekleurde gedeelten; ja, dat op sommige plaatsen de grijze vlekken geleidelijk overgaan in die met bruinen bijtint. Ook met de spleetlamp was te zien, dat de bruine korreling (plaat No. III) zich volkomen aansloot bij de grijze troebeling en geheel dezelfde localisatie vertoonde als deze.

Deze vitale kleuring van de hoornvliesvlekken, berustende op afzetting van goud of van een goudverbinding, deze a u r o s i s — het woord is van v. Csapody [1]) — konden wij nu in eenige gevallen histologisch onderzoeken.

Nevenstaande foto, fig. 3, geeft, hoewel het praeparaat licht beschadigd is, een duidelijk beeld van de goudafzetting, die als een donkere lijn ongeveer in het midden van het hoornvlies-stroma verloopt. De donkere geel-bruine kleur teekent zich scherp af tegen de andere kleuren van het praeparaat en strekt zich al naar de grootte van de hoornvliesvlek tot b.v. over de halve middellijn van het hoornvlies uit, terwijl de dikte steeds slechts enkele hoornvlies-

---

[1]) I. von Csapody. Klin. Monatsbl. f. Augenh., Bd. 76, p. 576, 1926.

lamellen omvat en de naburige lagen geheel of nagenoeg geheel vrij van goudpigment zijn.

Duidelijk is verder ook in de afbeelding te zien hoe de donkere band niet gelijkmatig doorloopt, doch onderbrekingen vertoont, waarin zich bloedvaten bevinden, die al of niet nog met bloed gevuld zijn. De vaatwanden vertoonen niets van de geel-bruine korreling.

Het behoeft wel geen betoog, dat wij hier het anatomisch substraat van de ophelderingsstreepen voor ons hebben. Deze worden dus gevormd door de bloedvaten, of beter gezegd door de bloedvaatwanden, die al of niet nog een bloedkolom kunnen bevatten. Door hun verloop tusschen de hoornvlieslamellen zijn zij sterk afgeplat en daardoor op doorsnede spoelvormig, zoodat zij bij waarneming in vivo zeer breed moeten schijnen De „ophelder ing" berust dus op afzetting van ondoor zichtige stoffen buiten de vaatwanden, die zelf geheel doorzichtig zijn. Deze vaatwanden worden zoo duidelijk zichtbaar, doordat de troebelingen zich afzetten aan weerszijden van de vaten en niet om den geheelen vaatwand heen, hetgeen zijn verklaring vindt in de lamellaire structuur van het hoornvlies, waardoor alle processen zich als het ware in een plat vlak moeten afspelen.

Het mooist zouden de goudafzettingen dus wel te zien moeten zijn in praeparaten, die evenwijdig aan het hoornvliesoppervlak gesneden zijn. In de praktijk vallen deze praeparaten echter niet mee; het bolle oppervlak van het hoornvlies en de dunheid van de te onderzoeken laag maken, dat men eigenlijk nooit een eenigszins groot stuk van deze laag in het praeparaat te zien krijgt. In de microfoto's van fig. 4 A en 4 B vindt men echter goede afbeeldingen van een plek in een praeparaat bij wat sterkere vergrooting, waar in de mazen van het capillairnet de goudafzetting in vakken is te zien, welke ook bij donkerveldbelichting duidelijk voor den dag komt. Dit is dus als het ware in het klein, wat de hoornvliesvlek met goudafzetting en ophelderingsstreepen in zijn geheel in het groot is.

Men kan hieruit ook afleiden, dat de ophelderingsstreepen het duidelijkst zichtbaar zullen zijn, wanneer de ontsteking zich voornamelijk slechts tusschen twee hoornvlieslamellen heeft uitgebreid, daar anders de figuren van verschillende niveau's elkaar zullen bedekken. In onze proeven was hieraan voldaan door de interlamellaire injectie van de tuberkelbacillen-emulsie; en al was in het floride stadium der ontsteking het infiltraat stellig veel uitgebreider, wij moeten uit het microscopisch onderzoek van deze genezen gevallen wel concludeeren, dat het centrum der ontsteking, de eigenlijke ontstekingshaard, toch beperkt is gebleven tot het niveau der oorspronkelijke injectie. De diepte van het proces in het hoornvlies is daarbij van geen beteekenis; wij zagen goudafzetting met ophelderingsstreepen in onze praeparaten zoowel dicht onder het epitheel als in de diepere lagen van het stroma gelocaliseerd.

De goudafzetting ligt steeds tot vlak tegen de buitenste begrenzing van de vaatwand, zoodat hieruit ook de scherpe grens, die Metzger noemt, te verklaren is.

Dat de ophelderingsstreepen in de menschelijke pathologie eerst na vele jaren optreden, werd, zooals wij zagen, door Metzger reeds verklaard uit de geleidelijke afzetting van bepaalde stoffen in het hoornvlies. Bij mijn konijnen nam ik de ophelderingsstreepen reeds 4 tot 7 maanden na de infectie waar, en wel ontstonden zij steeds perifeer bij het verdwijnen van het infiltraat, terwijl meer centraal nog actieve ontsteking aanwezig was. Zonder iets omtrent den aard der afgezette stoffen te willen veronderstellen, lijkt mij dit sneller ontstaan wel in overeenstemming met het feit, dat bij konijnen verkalkingen zeer snel kunnen ontstaan, b.v. in één dag (Kaufmann [1]). Slechts verwondert het daarom des te meer dat wij nergens in de literatuur ophelderingsstreepen bij konijnen vonden vermeld.

Beschouwen wij nu nog eens nader het in het hoornvlies afgezette goud, dan blijkt dit steeds in den vorm van geel-bruine korrels te zijn afgezet, behalve op enkele plekken in de oogen No. 26 L. en 28 L., waar de korrels blauw-zwart van kleur waren. Deze laatste korrels

[1]) E. Kaufmann. Lehrbuch d. spez. path. Anatomie, pag. 1083—1084.

waren bovendien veel fijner dan de gele. Zooals reeds werd medegedeeld loste het gele pigment op in cyaankalium en ook in ammoniumsulphide, terwijl het zwarte pigment met cyaankalium wel, doch met ammoniumsulphide niet tot oplossing was te brengen. Wij concludeerden hieruit, dat de gele korrels uit goudsulphide bestonden en de zwarte uit metallisch goud. Opmerkelijk is wel, dat wij het zwarte pigment in geen ander orgaan dan in het hoornvlies konden vinden; mogelijk is de inwerking van het licht hiervan de oorzaak, doch het is niet uitgesloten, dat toch het tuberculeuze proces zelve hierbij een rol speelt. Hierin zou dan misschien een verklaring gelegen kunnen zijn van de door Madsen en Mørch (zie p. 36) gevonden kleurverschillen van tuberkelbacillencultures, die sanocrysine hadden opgenomen.

Van belang schijnt ook de waarneming, dat de goudafzettingen steeds intracellulair gelegen zijn. Men ziet de korrels altijd in groepen bij elkaar liggen; soms hebben deze groepen een ronden of ovalen vorm, soms zijn ze meer langgerekt spoelvormig, doch steeds is een bepaalde scherp begrensde vorm te zien, terwijl bijna altijd daarbinnen nog een goed gekleurde celkern is te onderscheiden. In de gevallen waar deze kern ontbreekt, is de groep korrels ook veel kleiner, zoodat men wel mag aannemen, dat hier de cel aangesneden en slechts voor een deel nog in het praeparaat aanwezig is.

Het ligt voor de hand — daar wij hier blijkbaar met een vorm van vitale kleuring te maken hebben — deze cellen te houden voor de uit de onderzoekingen over vitale kleuring bekende karmijncellen (Ribbert) of pyrrolcellen (Goldmann). Deze cellen, die onder nog vele andere namen in de literatuur voorkomen, zooals: clasmatocyten (Ranvier), histiocyten (Aschoff en Kiyono), adventitiacellen (Marchand), cellules rhagiocrines (Renaut), enz., kenmerken zich steeds in de allereerste plaats door hun buitengewoon sterke vitale kleuring, waarbij de kleurstof in korrelvorm in het protoplasma wordt opgehoopt. Hun grootte varieert tusschen 1 en 3 maal de grootte van een polynuclaire leucocyt, hun vorm is in het bloed rond, in de weefsels dikwijls meer langwerpig en wel des te spitser

aarmate het weefsel straffer is, terwijl bovendien pseudopodiën oorkomen. De kern, die meestal excentrisch ligt, is lichter gekleurd en grooter dan die der lymphocyten en donkerder en kleiner an die der fibroblasten; de vorm van de kern is ovaal of nier- of oonvormig met de holte naar het centrum van de cel gekeerd. Het rotoplasma is zonder vitale kleuring zwak basophiel en vertoont ikwijls reticulaire structuur met korrels en soms vacuolen en pigment. Deze beschrijving komt wel overeen met onze goudcellen, ie vooral na oplossing van het goudpigment goed te beoordeelen aren. Weliswaar komen deze histiocyten normaliter in het hoornlies niet voor (Rados [1]), Schnaudigel [2]), doch bij ontstekingsprossen in het hoornvlies treden zij na enkele dagen in een zeer groot antal op (Rados). Kiyono [3]) toonde aan dat ook na afloop van ontekingen in het litteekenweefsel nog histiocyten achterblijven, etgeen vermoedelijk in hoornvlieslitteekens ook wel het geval zal ijn. Verder zijn in onze praeparaten de met goud beladen cellen iet alleen in de hoornvliesvlekken, maar ook in het subconjunctivale indweefsel, in de sclera, in de iris en het corpus ciliare te vinden. ij vertoonen hier ook protoplasma-uitloopers en geven geheel het eeld der vitaal gekleurde histiocyten, die volgens de genoemde chrijvers ook normaliter in deze deelen van het oog plegen voor komen. Bovendien vinden wij dezelfde cellen nog tegen de achterlakte van het hoornvlies, hetgeen in overeenstemming is met de nderzoekingen van Brückner [4]), die histiocyten in de voorste oogamer kon aantoonen. Ten slotte werd ook door Christeller [5]) na nocrysine-inspuiting een goudpigment in de histiocyten en de

---

[1]) A. Rados. Die Ausscheidung von intravenös injizierten Carmin und Trynblau im Auge. Arch. f. Ophth., Bd. 85, H. 3, pag. 381, 1913.

[2]) O. Schnaudigel. Die vitale Färbung mit Trypanblau am Auge. Arch. f. phth., Bd. 86, H. 1, pag. 93, 1913.

[3]) K. Kiyono. Die vitale Karminspeicherung, 1914.

[4]) A. Brückner. Cytologische Studien am menschlichen Auge, 1919, pag. 23.

[5]) E. Christeller, Ein mikrochemischer Goldnachweis im Gewebe. Verhandl. Deutschen Pathol. Gesellschaft, 22 Tagung, 1927, p. 173.

reticulo-endotheliën aangetoond en trof Knapp [1]) na tatouage van hoornvliezen met goudchloride ook goud in histiocyten aan.

Uit de literatuur blijkt verder, dat de vaatwanden in het algemeen geen of slechts uiterst geringe vitale kleuring vertoonen, terwijl de histiocyten zich juist gaarne om de vaten groepeeren. Dit laatste blijkt reeds uit den naam adventitiacellen of „Klasmatocyten-ähnliche Adventitiazellen," die Marchand hun gaf, en ook Rados zegt: „Sehr oft kann man aber Bilder erhalten, wo die vital gefärbten Zellen kranzartig die Gefässe umringen" (1. c. pag. 386). Schnaudigel zegt zelfs: „Flächen-präparate zeigen die exakte Aussparung der Gefässe (1. c. pag. 101). Duidelijker kan men wel niet onder woorden brengen, hetgeen wij hierboven van de goudafzetting in verband met de vaten bespraken, zoodat wij dus wel mogen zeggen, dat de goudafzetting in hoornvliesvlekken, na intraveneuze sanocrysine-behandeling, gebonden is aan in de litteekens aanwezige histiocyten.

Men zou nu ook kunnen verwachten, dat in het niet vitaal gekleurde hoornvlieslitteeken de troebeling te wijten zou zijn aan — nu ongekleurde, maar toch wel gekorrelde — histiocyten. Inderdaad konden wij in enkele hoornvliesvlekken dergelijke cellen aantoonen, doch in hoeverre zij de hoornvliestroebeling veroorzaakt hadden was niet uit te maken. Een proef om deze cellen met karmijn vitaal te kleuren mislukte helaas daar de vitale kleuring in het geheele dier te zwak was uitgevallen.

Ook de met sanocrysine-indruppeling behandelde gevallen vertoonen goudafzetting; de platen No. IV en V geven de hoornvliezen weer bij inspectie met de loupe en met het hoornvliesmicroscoop en de spleetlamp. Zooals men ziet is de verdeeling van het goud hier een geheel andere dan bij de intraveneus behandelde gevallen. Het goudneerslag ligt onregelmatig over het hoornvlies verstrooid als grootere en kleinere geel-bruine vlokjes vóór de bloedvaten. En toch ziet men ook hier op enkele plaatsen een zekere neiging van deze

---

[1]) P. Knapp, Ueberblich über den jetzigen Stand der Goldchloridtätowierung Klin. Monatsbl. f. Augenh., Okt. 1927, p. 433 (442).

lokjes om zich langs de vaten te rangschikken. Bij microscopisch nderzoek van de praeparaten vindt men de goudkorreling in het oornvliesstroma op korten afstand van het epitheel, en wel ligt eze korreling weer intracellulair, wij mogen wel aannemen weer n het protoplasma der histiocyten.

Zagen wij aldus in onze praeparaten de inwerking van het goud p de histiocyten, terwijl wij de groote beteekenis der histiocyten ij ontstekingsprocessen, vooral ook bij tuberculose, kennen, dan ijst ten slotte de vraag of bij de mogelijke therapeutische werking an het sanocrysine de histiocyten en het geheele reticulo-endo-heliale systeem niet een belangrijke rol spelen. Dit na te gaan zou chter een uitgebreid onderzoek vereischen, dat buiten het bestek an dit proefschrift valt.

Addendum.

Een derde verschijnsel, dat naast de opheldering sstreepen en de goudafzettingen tijdens de klinische observatie werd waargenomen en onzen aandacht verdiende, was een verplaatsing van het limbuspigment in de richting van het hoornvliesmidden. Een nader histologisch onderzoek leek ook daarom gewenscht, omdat, naar Prof. Zeeman mij deed opmerken, ten aanzien van de limbuspigmentatie bij mensch en dier, althans te oordeelen naar de literatuur, eenige punten nog opheldering behoeven.

Pigmentatie van den limbus wordt ook bij den mensch gezien en is niet alleen bij donkere rassen (Japanneezen, Kasuo [1]), maar ook bij blanken (Fuchs [2]), Morax [3]) niet zeldzaam. Zij kan ook wisselen in graad, met name bij Morbus Addisonii, waar in korten tijd een limbuspigmentatie tot ontwikkeling kan komen, die zich niet laat onderscheiden van hetgeen bij negers wordt waargenomen.

Deze pigmentatie is in hoofdzaak in het epitheel te localiseeren, zooals bij anatomisch onderzoek gebleken is en zooals Koeppe [4]) Vogt [5]), Meesman [6]) en Asher [7]) bij biomicroscopisch onderzoek meenden te kunnen bevestigen.

---

[1]) Acta Scholae Medicinalis Universitatis in Kioto, Vol. 3, Fasc. 2, 1919. geciteerd naar Redslob. Ann. d'ocul., 1922, pag. 524.

[2]) Fuchs, E. Ueber das Pterygium, Arch. f. Ophth., Bd. 38, Abt. 2, p. 41, 1892.

[3]) Morax. Encycl. franç. d'opht., Vol. 1, pag. 387.

[4]) Koeppe, L. Die mikroskopie des lebenden Auges. 1920, Bd. 1, pag. 70.

[5]) Vogt, Atlas de microscopie de l'oeil vivante. 1921.

[6]) Meesmann, A. Ueber Pigmentation des Limbus corneae bei Morbus Addisonii, Klin. Monatsbl. f. Augenh., Bd. 65, 1920, pag. 316.

[7]) Asher, K. W. Ueber physiol. und pathol. oberfl. Pigmentierungen u.s.w. Klin. Monatsbl. f. Augenh., Bd. 72, 1924, pag. 138.

„Normalement" schrijft Vogt in zijn atlas bij fig. 34, „on trouve s grains de pigment dans les cellules épithéliales basales et aussi ns les autres et cela à tout âge," daarbij Virchow [1]) citeerend. k voor de limbuspigmentatie van een 79-jarigen man, in fig. 33 gebeeld, meent Vogt, dat „dans ce cas, il semble probable que le gment se trouve en partie du moins dans l'épithélium."

Ook Meesmann aanvaardt voor de door hem onderzochte lijders n Morbus Addisonii, dat deze pigmentaties „ektodermale Gede" zijn, zooals Asher in de door hem onderzochte patienten de vestiging ziet, dat „wir im Limbusepithel eine Prädilektionsstelle Pigmentansammlungen zu sehen haben."

Vinden de genoemde onderzoekers dus in de klinisch waargemen pigmentaties het anatomisch vastgestelde feit eener epithele pigmentatie terug, zij beschrijven daarnaast eigenaardigheden de pigmentverdeeling, die een afzonderlijke verklaring vereischen. erbij heb ik niet het oog op de voor Vogt bij fig. 357 en 358 bereven pigmentaties der episclera, waarvóór verschuifbaar conctivale vaten worden gezien en die vaak den vorm hebben van andes ramifiées suivant le cours des vaisseaux et des capillaires." eigenaardigheden waarop ik doel, zijn de door Meesmann en cher beschreven witte lijnen te midden der typische mbuspigmentaties. Voor hen is er geen twijfel aan of ze lijnen beantwoorden aan de door Koeppe [2]) beschreven lymphten. Koeppe spreekt o.a. van „ein kapilläres Lymphgefäsz unttelbar subepithelial und das Epithel leistenartig vorwölbend" g. 126) en geeft verder een uitvoerige beschrijving van dit lymphatstelsel.

Vogt echter laat zich veel voorzichtiger over de lymphvaten uit. noemt bij de beschrijving der pigmentatie in de episclera (bij 357 en 358) de lymphvaten slechts met de noodige vraagteens er tusschen haakjes bij en in de bespreking van den limbus

---

[1]) Virchow, H. Graefe-Saemisch Handbuch d. ges. Aug., 2te Aufl., Bd. 1, . 1, pag. 505.

[2]) L. Koeppe. Die Mikroskopie des lebenden Auges, 1920, Bd. I, S. 126—129.

wijst hij uitdrukkelijk op het hypothetisch karakter van een „réseau lymphatique superficiel" (bij fig. 9).

Gallemaerts [1]) evenwel twijfelt weer niet aan de lymphvaten: „Au niveau du limbe, les lymphatiques forment des arcades comme les capillaires sanguins; il y en a aussi qui se terminent en doigt de gant ou bien en entonnoir. Ces lymphatiques se caractérisent par l'absence de globules rouges; des cellules pigmentées se déposent le long de leurs parois et en limitent le dessin",

Meesmann zoowel als Ascher aanvaarden nu naar aanleiding van de eigenaardige uitsparingen in de limbuspigmentatie geheel de opvatting van Koeppe, zoodat zij in deze „schlauchartige Gebilde" lymphvaten meenen te moeten zien.

Men zou geneigd zijn deze opvatting van Meesmann en Ascher voorloopig te aanvaarden, indien de anatomie van den limbus door hen in allen deele ware gewaardeerd. Dit nu is niet het geval. Voor het voorkomen aan boven- en onderrand zou men gaarne in verband zien met de terzelfder plaatse bestaande „Manz'sche Leisten".

Door Manz [2]) werden in 1859 het eerst „Erhebungen der Propria" beschreven, smalle lijsten, netvormig verbonden, de diepste epitheellagen in vakjes verdeelend, en zich bevindend ter plaatse van den limbus; aan de boven (dorsale)-zijde zijn zij sterker, aan de benedenste (ventrale)-zijde minder sterk uitgesproken, aan neus- en slaapzijde ontbreken zij.

Deze „Manz'sche Leisten" werden later door Ciaccio [2]) (1873) en door Nakagawa [3]) (1903) bestudeerd en aangetroffen bij rund, paard, schaap, zwijn, maar het mooist bij den mensch. Zij kunnen corneaal waarst radiare, spitse of ook breeder eindigende uitloopers vormen. Virchow [2]) vond ze in zijn praeparaten aan de ventrale zijde eerder sterker dan aan de dorsale zijde.

---

[1]) E. Gallemaerts. Examen microscopique des affections de la cornée à moyen de la lampe à fente, 1926, p. 37.

[2]) Bij H. Virchow in Graefe-Saemisch' Handb. d. ges. Augenh., 2te Auf Bd. I, Abt. I, p. 509.

[3]) J. Nakagawa. Ueber echte Papillen in der normalen Conjunctiva. Arch f. Augenh., Bd. 47, 1903, pag. 51.

In onze eigen praeparaten van menschenoogen konden wij de lijsten eneens waarnemen in den vorm van vaak stijle verheffingen van t stroma. Ook bij apen en konijnen waren ze zeer duidelijk aan-zig. Bij de donker gekleurde dieren was het epitheel hier boven-en sterk gepigmenteerd. Het pigment bevond zich vooral in de epere lagen van het epitheel, doch ook in de meest oppervlakkige len ontbrak het niet geheel. In de praeparaten van twee men-nelijke oogen [1]) troffen wij eveneens pigment in het limbus-epitheel n, echter uitsluitend in de basale laag, de laag dus, die het sterkst golfbeweging van de lijsten meemaakt.

Stelt men zich nu voor, dat men van voren op dit gepigmenteerde, erk golvende vlak ziet, dan kan men zich indenken, dat men den druk krijgt van „von Pigment umschlossenen Schläuche", zoo-Meesmann en Ascher ze hebben beschreven en afgebeeld. Hierbij mt nog, dat dikwijls van dit golvende vlak de opstaande gedeel-n veel sterker gepigmenteerd zijn dan de toppen en de diepste elen, zoodat dan ook in werkelijkheid het pigment lijnvormige rdichtingen bezit, hetgeen ook aan een gemaakte reconstructie idelijk was te zien.

Op deze wijze is een meer ongedwongen verklaring te geven van t eigenaardige systeem van lijnen en arkaden, dat met het hoorn-esmicroscoop in het limbuspigment is te zien, dan met behulp n hypothetische lymphvaten (om van gepigmenteerde lymph-ten niet te spreken), welke door Koeppe het eerst zouden zijn zien, doch wier bestaan tot heden nog niet door anatomisch on-rzoek is bevestigd. In overeenstemming met onze opvatting is k de puntvormige of stompe wijze van eindiging der radiaire uit-pers en de moeilijkheid, die Koeppe noemt, om den overgang lymphvaten van de conjunctiva vast te stellen.

Kan men dus de, in vivo waarneembare, pigmentaties aan den mbus in hoofdzaak betrekken op de pigmentatie der diepere lagen n het epitheel in verband met het sterk golvende verloop, dat

---

) De nummers Str. 1167 en 1171 van de verzameling in de Oogenkliniek het Wilhelmina-Gasthuis te Amsterdam.

deze lagen door de lijstvormige verhevenheden der tunica propria t
dezer plaatse vertoonen, daarmede is geenszins ontkend, dat oo
subepitheliaal pigment wordt aangetroffen. In onze menschelijk
praeparaten vonden wij aan den limbus slechts hier en daar enkel
pigmentkorrels in de subepitheliale cellen, doch bij den aap en he
konijn vonden wij hier grootere cellen met uitloopers, waar het pro
toplasma rijk beladen was met pigment. De totale hoeveelheid va
dit pigment treedt echter geheel op den achtergrond bij het pigmen
in het epitheel.

Belangwekkend was nu, dat bij genezing van de hoornvlies
tuberculose van onze konijnen een verandering in de limbuspig
mentatie werd waargenomen. Op bijgaande photo's van het rechte
oog van konijn No. 14 ziet men hoe aan den bovenrand, waar oo
het hoornvliesinfiltraat zich bevonden had, het limbuspigment a
het ware een verschuiving naar het hoornvliescentrum toe heef
ondergaan. Deze bocht in het anders zoo regelmatige verloop va
het limbuspigment is duidelijk tegen de achterliggende grijze ir
zichtbaar. Opvallend is hierbij, dat de pigmentverschuiving op d
tweede photo, die 1 November '27 werd genomen, nog zooveel sterke
is dan op de eerste photo die 27 Januari '27 werd gemaakt. Toc
was ook toen de keratitis reeds meer dan een jaar geheel genezen
want in September '25 was alle infiltraat reeds verdwenen en ware
nog slechts dunne maculae met eenige vaatjes in het hoornvlies t
zien. Blijkbaar was er na het verdwijnen der ontstekingsverschijn
selen nog een geruimen tijd noodig voor de volledige regenerati
van het hoornvlies was tot stand gekomen. Dit bleek ook in he
volgende geval, waar het hoornvlies 1½ jaar na het verdwijnen de
ontstekingsverschijnselen (perforeerend ulcus) histologisch wer
onderzocht en nog zeer dun bleek te zijn. Bijgaande photo (fig. 6
geeft een deel van de bovenhelft van dit hoornvlies te zien (No. 19R
direct na enucleatie van het oog. Men ziet hier nog de resten va
de vaten met daarbij het pigment, dat een eindweegs naar het hoorn
vliesmidden is versleept. Ook op de plaat No. II is een lichte ve
schuiving van het limbuspigment zichtbaar.

Moest hier nu een verschuiving van pigmentvoerend epitheel wo

5 A. Oog No. 14 R. 27 Jan. 1927.

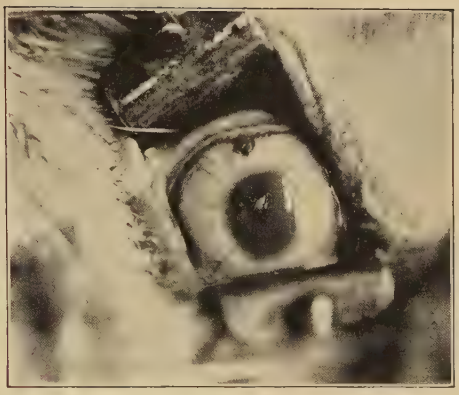


Fig. 5 B. Oog No. 14 R. 1 Nov. 1927.

Fig. 6. Hoornvlies van konijn No. 19 R. (stereoscopisch).

en ondersteld, of manifesteerde het cornea-epitheel zelf het vermo-
en van pigmentvorming, of was deze pigmentatie dieper te locali-
eeren en welk aandeel moest hierbij aan de onderlaag worden toe-
ekend?

Bij histologisch onderzoek van het laatstgenoemde hoornvlies
leek, zooals gezegd, de geheele cornea zeer dun te zijn; zoowel het
troma als het epitheel hadden slechts ongeveer een derde van de
ormale dikte. Het epitheel bestond uit een basale laag van cubi-
che cellen bedekt met slechts twee of drie lagen zeer platte cellen.
Iet pigment was hierin, overeenkomstig het in vivo waargenomene,
en eindweegs centraalwaarts te vervolgen. Het sterkst waren weer
e basale cellen gepigmenteerd, maar ook in de daarboven liggende
ellen kwam nog veel pigment voor. Het subepitheliale weefsel be-
atte veel bloedvaten, doch van pigment waren slechts hier en
aar enkele korrels vlak onder het epitheel te zien. Het pigment
as dus vrijwel uitsluitend in de epitheelcellen gelocaliseerd.

Het is moeilijk uit te maken of hier het pigment nieuwgevormd
an wel alleen verplaatst en over een grooter oppervlak verspreid
. De verdunning aan den rand, vooral duidelijk bij No. 14 R., pleit
el zeer voor verschuiving, en daar deze gericht is naar het centrum
er ontsteking, waar dus het epitheel het meest geleden heeft of
jdelijk geheel verloren is gegaan, daar ligt het voor de hand te ver-
nderstellen, dat bij de regeneratie van het hoornvliesepitheel door
erhaalde deeling van de pigmenthoudende limbuscellen het pig-
ient een verplaatsing naar het midden heeft ondergaan. Daar dit
ebied echter tijdens het ontstekingsproces zeer vaatrijk is geweest,
ient de opvatting van Redslob [1]) hierbij onder de oogen gezien te
orden. Redslob kon door middel van de methode van Masson aan-
onen, dat bij menschen steeds pigment in normaal limbusepitheel
ordt aangetroffen en bovendien ook in het epitheel van vaathou-
ende hoornvliezen — niet in het epitheel van normale hoornvliezen.
ij meent, dat de epitheelcellen hun pigment ontvangen van melano-

---

[1]) E. Redslob. Étude sur le pigment de l'épithélium conjonctival et cornéen.
nnales d'oculistique, Juli 1922, p. 523.

blasten, die met de bloedvaten worden aangevoerd. De vier gevallen van vaathoudende hoornvliezen, waarin hij pigment kon aantoonen, zijn echter niet zeer uitvoerig beschreven, zoodat zij weinig overtuigend aandoen. In het 1ste, 2de en 4de geval beschrijft hij slechts pigment in de cellen van Langerhans of in de melanoblasten, terwijl in het 3de geval „les couches externes de la cornée étaient transformées dans toute leur largeur en tissu conjonctif lâche vascularisée", hetgeen doet denken aan een door conjunctiva overgroeid hoornvlies.

De methode van Masson werd ook door A. W. Mulock Houwer toegepast op eenige zeer vaatrijke hoornvliezen van oude oogen uit de verzameling, doch het gelukte niet pigment in de eigenlijke epitheelcellen van het hoornvlies aan te toonen.

Waar dus de meening van Redslob, dat ook het hoornvliesepitheel zelf bij vascularisatie van de onderlaag tot pigmentvormig in staat zou zijn, zonder nadere bevestiging nog niet bewezen mag worden geacht, schijnt voor mijn gevallen geen bezwaar te bestaan tegen de eenvoudiger opvatting, dat de pigmentatie van het hoornvlies in casu gebonden is aan een verplaatsing van limbusepitheel.

Tabel I. ENTINGEN op 28 April 1925 en 22 Juni 1925.

Konijn No.	Humaan Bovine	0,05 c.c. van verdunning	Enting in	Incubatietijd	Aandoening van			Genezen na	Nog ziek na	Verloren na	Levend, dood	Na	Sanocrysine-behandeling	Voornaamste verschijnselen
					cornea	iris	lens							
14 L	H	10^{-6}	cornea	4 w.	++	—	—	6 m.	—	—	levend	31 m.	geen	ulcus corneae
14 R	H	10^{-6}	cornea	4 w.	++	—	—	5 m.	—	—	levend	31 m.	locaal	ulcus corneae, goud-afzetting, pigment-verschuiving
6 AL	H	10^{-6}	cornea	3 w.	++	—	—	3 m.	—	—	levend	29 m.	locaal	ulcus corneae, goud-afzetting
6 AR	H	10^{-6}	cornea	3 w.	+++	—	—	4 m.	—	—	levend	29 m.	locaal	ulcus corneae, goud-afzetting
13 L	H	10^{-6}	oogkamer	5 w.	+	+++	—	—	$2\frac{1}{2}$ m.	—	dood	$2\frac{1}{2}$ m.	geen	Desc.-st., iris vol knobbels
7 AL	H	10^{-6}	oogkamer	?	+	—	—	—	1 m.	—	dood	1 m.	geen	cornea-infiltraat
13 R	H	10^{-6}	oogkamer	6 w.	—	+++	—	—	$2\frac{1}{2}$ m.	—	dood	$2\frac{1}{2}$ m.	locaal	Desc.-st., iris vol knobbels
7 AR	H	10^{-6}	oogkamer	?	?	—	—	—	1 m.	—	dood	1 m.	locaal	cornea-oedeem
6 BR	H	10^{-6}	oogkamer	4 w.	++	++	—	7 m.	—	—	dood	$7\frac{1}{2}$ m.	locaal	irisknobbels
6 BL	H	10^{-6}	oogkamer	5 w.	+++	+	+++	—	$7\frac{1}{2}$ m.	—	dood	$7\frac{1}{2}$ m.	locaal	phakitis, hoornvlies-perforatie

Tabel II. ENTINGEN op 28 April 1925.

Konijn No.	Humaan Bovine	0,05 c.c. van verdunning	Enting in	Incubatietijd	Aandoening van			Genezen na	Nog ziek na	Verloren na	Levend, dood	Na	Sanocrysine-behandeling	Voornaamste verschijnselen
					cornea	iris	lens							
8 L	B	10^{-4}	cornea	1 w.	+++	++	—	—	—	6 w.	dood	3½ m.	geen	staphyloom
9 L	B	10^{-6}	cornea	2 w.	++	—	—	8 m.	—	—	dood	9 m.	locaal	ulcus corneae, goud-afzetting
10 L	B	10^{-8}	cornea	2 w.	+	—	—	4 m.	—	—	dood	6 m.	geen	klein cornea-infiltraat
8 R	B	10^{-4}	oogkamer	2 w.	++	+++	—	—	3½ m.	—	dood	3½ m.	locaal	iris vol knobbels, traumatisch cataract
9 R	B	10^{-6}	oogkamer	2 w.	+++	+++	—	—	—	2½ m.	dood	9 m.	geen	iris vol knobbels, perforatie
10 R	B	10^{-8}	oogkamer	3 w.	+++	+++	—	—	6 m.	—	dood	6 m.	intraveneus	cornea geheel troebel, iris vol knobbels

Tabel III. ENTINGEN op 22 Juni 1925.

Konijn No.	Humaan Bovine	0,05 c.c. van verdunning	Enting in	Incubatietijd	Aandoening van			Genezen na	Nog ziek na	Verloren na	Levend, dood	Na	Sanocrysine-behandeling	Voornaamste verschijnselen
					cornea	iris	lens							
18 AR	B	10^{-6}	cornea	2 w.	+	—	—	—	3 w.	—	dood	3 w.	locaal	cornea-infiltraat, epitheel-defect
18 AL	B	10^{-6}	cornea	1 w.	+	—	—	—	3 w.	—	dood	3 w.	geen	cornea-infiltraat
18 BL	B	10^{-6}	cornea	1 w.	++	—	—	12 m.	—	—	dood	17 m.	locaal	ulcus corneae, goud-afzetting
19 R	B	10^{-6}	cornea	1 w.	+++	—	—	5 m.	—	—	enucl.	24 m.	locaal	ulc. corn. perforans, pigmentverschuiving
19 L	B	10^{-6}	cornea	1 w.	++	—	—	7 m.	—	—	leeft	29 m.	locaal	ulcus corneae, goud-afzetting
18 BR	B	10^{-6}	oogkamer (?)	1 w.	+++	+++	—	—	—	8 w.	dood	17 m.	locaal	irisknobbels, hypopyon, perforatie
7 BR	B	10^{-8}	oogkamer	4½ w.	+	++	—	14 m.	—	—	leeft	29 m.	locaal	irisknobbels, limbusknobbel
7 RL	B	10^{-8}	oogkamer	4½ w.	+++	+++	—	—	—	13 m.	leeft	29 m.	geen	irisknobbels, perforeerende limbusknobbel
17 R	B	10^{-8}	oogkamer	—	—	—	—	—	—	—	dood	5 w.	locaal	epitheel-defect
17 L	B	10^{-8}	oogkamer	—	—	—	—	—	—	—	dood	5 w.	geen	nihil

Tabel IV. ENTINGEN op 26 Nov. 1925.

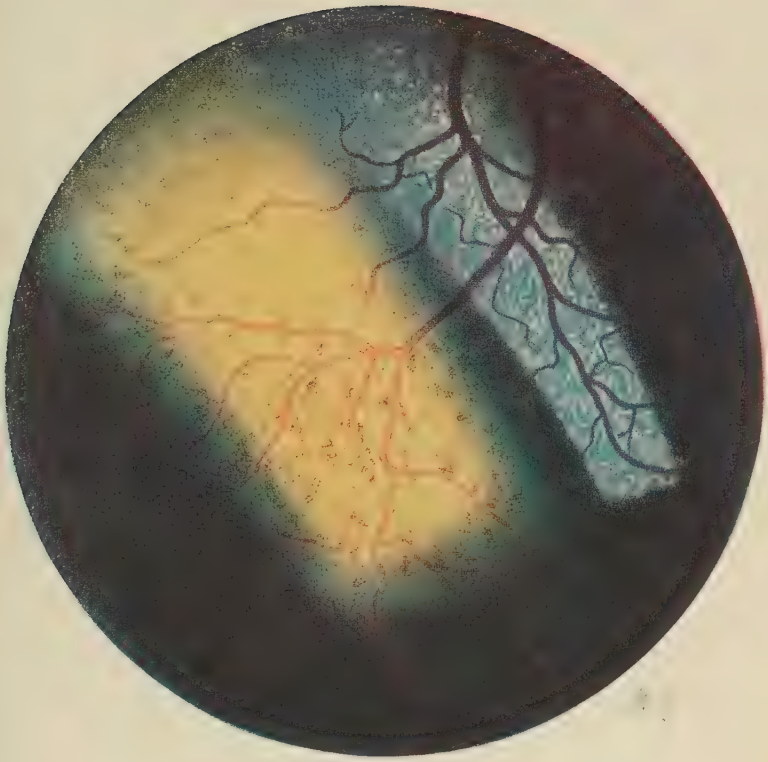
Konijn No.	Humaan Bovine	0,05 c.c. van verdunning	Enting in	Incubatietijd	Aandoening van			Genezen na	Nog ziek na	Verloren na	Levend, dood	Na	Sanocrysine-behandeling	Voornaamste verschijnselen
					cornea	iris	lens							
21 R	B	10^{-6}	cornea	2 w.	++	—	—	8½ m.	—	—	dood	8½ m.	locaal	ulcus corneae
21 L	B	10^{-6}	cornea	2 w.	++	—	—	7 m.	—	—	dood	8½ m.	geen	ulcus corneae
24 R	B	10^{-6}	cornea	2 w.	++	—	—	—	4 m.	—	dood	4 m.	locaal	ulcus corneae
24 L	B	10^{-6}	cornea	2 w.	++	—	—	—	4 m.	—	dood	4 m.	geen	ulcus corneae
26 R	B	10^{-6}	cornea	2 w.	++	—	—	8 m.	—	—	gedood	24 m.	intraveneus	ulc. corn., descemetocele, opheld.str., goud-afz.
26 L	B	10^{-6}	cornea	2 w.	++	—	—	(8 m.)	—	—	gedood	24 m.	intraveneus	ulc. corn., opheld.str., goud-afz., recidive
27 R	B	10^{-6}	cornea	2 w.	++	—	—	—	2 m.	—	dood	2 m.	intraveneus	ulcus corneae
27 L	B	10^{-6}	cornea	2 w.	++	—	—	—	2 m.	—	dood	2 m.	intraveneus	ulcus corneae
28 R	B	10^{-6}	cornea	2 w.	++	—	—	9 m.	—	—	dood	10 m.	intraveneus	ulc. corn., opheld.str., goud-afz.
28 L	B	10^{-6}	cornea	2 w.	++	—	+	7 m.	—	—	dood	10 m.	intraveneus	ulc. corn., cataract, opheld.str., goud-afz.
29 R	B	10^{-6}	cornea	2 w.	+	—	—	—	7 w.	—	dood	7 w.	iutraveneus	cornea-infiltraat
31 R	B	10^{-6}	cornea	2 w.	+++	+	—	9 m.	—	—	dood	9 m.	intraveneus	cornea-infiltraat, perforatie naar voorste oogkamer
22 R	B	10^{-8}	oogkamer	4 w.	—	++	—	—	6 m.	—	dood	6 m.	intraveneus	troebel kamerwater, iris-zwelling, limbusknobbel
22 L	B	10^{-8}	oogkamer	5 w.	+	++	—	—	6 m.	—	dood	6 m.	intraveneus	cornea-infiltraat, limbusknobbel
23 R	B	10^{-8}	oogkamer	3 w.	+++	+++	—	—	—	4 m.	gedood	14 m.	locaal	oogkamer vol exsudaat, perforatie
23 L	B	10^{-8}	oogkamer	3 w.	+	+++	—	—	—	10 m.	gedood	14 m.	geen	irisknobbels, windkussen-iris, limbusknobbel, perforatie
25 R	B	10^{-8}	oogkamer	4 w.	+++	+++	—	—	—	10 m.	gedood	14 m.	locaal	irisknobbels, oogkamer vol exsudaat, perforatie
25 L	B	10^{-8}	oogkamer	5 w.	+++	+++	—	—	—	10 m.	gedood	14 m.	geen	irisknobbels, oogkamer vol exsudaat, perforatie
30 R	B	10^{-8}	oogkamer	4 w.	+	+	—	—	7 w.	—	dood	7 w.	intraveneus	enkele irisknopjes
30 L	B	10^{-8}	oogkamer	4 w.	+	+	—	—	7 w.	—	dood	7 w.	intraveneus	enkele irisknopjes
32 R	B	10^{-8}	oogkamer	4 w.	++	+++	—	—	5½ m.	—	dood	5½ m.	intraveneus	iris vol knobbels, exsudaat in kamerbocht
32 L	B	10^{-8}	oogkamer	**5 m.**	—	+	—	—	5½ m.	—	dood	5½ m.	intraveneus	plaatselijke iris-zwelling
29 L	B	10^{-8}	oogkamer	—	—	—	—	—	—	—	dood	7 m.	intraveneus	nihil
31 L	B	10^{-8}	oogkamer	5 w.	++	++	—	8 m.	—	—	dood	9 m.	intraveneus	cornea-infiltraat, opheld.str., irisknobbeltjes

Tabel V. ENTINGEN op 30 Juli 1926.

Konijn No.	Humaan Bovine	0,05 c.c. van verdunning	Enting in	Incubatietijd	Aandoening van			Genezen na	Nog ziek na	Verloren na	Levend, dood	Na	Sanocrysine-behandeling	Voornaamste verschijnselen
					cornea	iris	lens							
35 R	B	10^{-5}	cornea	2 w.	++	—	—	8 m.	—	—	leeft	16 m.	intraveneus	ulc. corn., opheld.str., goud-afz., kristallen, pigment-versch.
36 R	B	10^{-5}	cornea	2 w.	++	—	—	7 m.	—	—	leeft	16 m.	intraveneus	ulc. corn., goud-afz.
37 R	B	10^{-5}	cornea	2 w.	++	—	—	—	16 m.	—	leeft	16 m.	—	ulcus corneae
38 R	B	10^{-5}	cornea	—	—	—	—	—	—	—	dood	2 w.	intraveneus	nihil
39 R	B	10^{-5}	cornea	—	—	—	—	—	—	—	dood	2 w.	intraveneus	nihil
40 R	B	10^{-5}	cornea	2 w.	++	—	—	—	16 m.	—	leeft	16 m.	—	ulcus corneae
41 R	B	10^{-5}	cornea	2 w.	+	—	—	6 m.	—	—	leeft	16 m.	—	cornea-infiltraat
42 R	B	10^{-5}	cornea	2 w.	++	—	—	—	16 m.	—	leeft	16 m.	intraveneus	ulcus corneae, opheld.str., goud-afz.
44 R	B	10^{-5}	cornea	2 w.	+++	—	—	—	6 w.	—	dood	6 w.	intraveneus	dik cornea-infiltraat
45 R	B	10^{-5}	cornea	2 w.	++	—	—	4 m.	—	—	enucl.	4 m.	—	ulcus corneae, kristallen
35 L	B	10^{-8}	oogkamer	6 w.	+	+	—	3 m.	—	—	leeft	16 m.	intraveneus	fijnste iristuberkeltjes
36 L	B	10^{-8}	oogkamer	7 w.	—	±	—	2 m.	—	—	leeft	16 m.	intraveneus	pericorneale injectie, troebel kamerwater
37 L	B	10^{-8}	oogkamer	5 w.	++	+++	—	—	16 m.	—	leeft	16 m.	—	knobbels in iris en kamerbocht
38 L	B	10^{-8}	oogkamer	—	—	—	—	—	—	—	dood	2 w.	intraveneus	nihil
39 L	B	10^{-8}	oogkamer	—	—	—	—	—	—	—	dood	2 w.	intraveneus	nihil
40 L	B	10^{-8}	oogkamer	6 w.	+++	+++	—	—	—	16 m.	leeft	16 m.	—	limbusknobbel, perforatie
41 L	B	10^{-8}	oogkamer	—	—	—	—	—	—	—	leeft	16 m.	—	nihil
42 L	B	14^{-8}	oogkamer	4 w.	—	++	—	—	16 m.	—	leeft	16 m.	intraveneus	iris vol kleine knobbeltjes, één grootere knobbel
44 L	B	10^{-8}	oogkamer	4 w.	+	++	—	—	6 w.	—	dood	6 w.	intraveneus	Desc.-stippen, iris vol kleine knobbeltjes
45 L	B	10^{-8}	oogkamer	4 w.	+	++	—	—	10 m.	—	dood	10 m.	—	meerdere irisknobbels

laat I No. 28 L. Genezen hoornvliestuberculose, intraveneus behandeld met sanocrysine. Ophelderingsstreepen en afzetting van goudpigment.

aat II No. 35 R. Genezen hoornvliestuberculose, intraveneus behandeld met nocrysine. Ophelderingsstreepen en afzetting van goudpigment; boven een rplaatsing van limbuspigment en beneden een boogvormig gebied van kristal-achtige glinstering.



Plaat III No. 26 R. Genezen hoornvliestuberculose, intraveneus behandeld met sanocrysine, bezien met hoornvliesmicroscoop en spleetlamp bij opvallend en doorvallend licht. Het goudpigment ligt tusschen de vaten.

Plaat IV No. 19 L. Genezen hoornvliestuberculose, behandeld met indruppeling van sanocrysine-oplossing.

Plaat V No. 19 L. Genezen hoornvliestuberculose, behandeld met indruppeling van sanocrysine-oplossing, bezien met hoornvliesmicroscoop en spleetlamp. Het goudpigment ligt onregelmatig verspreid vóór de vaten.